

Jorge Santafé Valero

Reacciones enantioselectivas de inserción C-H en sustratos bencílicos

Departamento
Química Orgánica

Director/es

Fraile Dolado, José María
Mayoral Murillo, José Antonio

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

REACCIONES ENANTIOSELECTIVAS DE INSERCIÓN C-H EN SUSTRATOS BENCÍLICOS

Autor

Jorge Santafé Valero

Director/es

Fraile Dolado, José María
Mayoral Murillo, José Antonio

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Química Orgánica

2013



Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea



REACCIONES ENANTIOSELECTIVAS DE INSERCIÓN C-H EN SUSTRATOS BENCÍLICOS

JORGE SANTAFÉ VALERO

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

TESIS DOCTORAL

DIRECTORES: JOSE M^a FRAILE AND JOSÉ ANTONIO MAYORAL

Índice

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	5
CAPÍTULO 2: ANTECEDENTES	11
2.1 CATALIZADORES DE RODIO	12
2.2 CATALIZADORES DE COBRE	27
2.3 CATALIZADORES DE OTROS METALES	37
2.4 OBJETIVOS.....	42
CAPÍTULO 3: REACCIONES DE INSERCIÓN EN THF	43
3.1 INTRODUCCIÓN.....	43
3.2 SÍNTESIS DE DIAZOCOMPUESTOS Y REACCIONES LATERALES	44
3.3 PUESTA A PUNTO DEL MÉTODO DE ANÁLISIS	48
3.4 CATALIZADORES BASADOS EN LIGANDOS BIS(OXAZOLINA)	52
3.4.1 Ligandos de tipo bis(oxazolina) utilizados en este trabajo.....	52
3.4.2 Síntesis de los ligandos de tipo bis(oxazolina)	52
3.4.3 Inmovilización de los complejos bis(oxazolina)-cobre	53
3.5 CATALIZADORES BASADOS EN ANIONES QUIRALES	54
3.5.1 Aniones quirales y ligandos que se van a utilizar en este trabajo	54
3.5.2 Preparación de los complejos homogéneos con aniones quirales.....	55
3.5.3 Resultados de la reacción de Inserción en THF	55
3.5.4 Resultados de la reacción de ciclopropanación	60
CAPÍTULO 4: REACCIONES DE INSERCIÓN EN ENLACES C-H EN POSICIÓN BENCÍLICA.....	63
4.1 INTRODUCCIÓN	63
4.2 PUESTA A PUNTO DEL MÉTODO DE ANÁLISIS	64
4.2.1 Síntesis de 2,3-difenilbutanoato de metilo.....	64
4.2.2 Síntesis de 2,3-difenilpropanoato de metilo	66
4.2.3 Síntesis de 2,3-difenil-3-metilbutanoato de metilo y puesta a punto del método analítico para la determinación de resultados	66
4.2.4 Síntesis de 2-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)-3-metilbutanoato de etilo.....	68
4.3 RESULTADOS EN SUSTRATOS BENCÍLICOS MONOSUSTITUIDOS	70
4.4 RESULTADOS EN SUSTRATOS BENCÍLICOS PARA SUSTITUIDOS.....	77

CAPÍTULO 5: REACCIONES DE INSERCIÓN EN ÉTERES BENCÍLICOS	81
5.1 INTRODUCCIÓN	81
5.2 PUESTA A PUNTO DEL MÉTODO DE ANÁLISIS	82
5.2.1 Síntesis de 2-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-2-fenil-acetato de metilo	82
5.2.2 Síntesis de 2-(4-bromofenil)-2-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-acetato de etilo	85
5.2.3 Síntesis de 2-(4-bromofenil)- 3-fenil-3-metoxi-propanoato de etilo	88
5.2.4 Síntesis de 2-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-acetato de etilo	91
5.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	93
5.3.1 Resultados de la reacción de inserción entre 1,3-dihidroisobenzofurano y fenildiazoacetato de metilo.....	93
5.3.2 Resultados de la reacción de inserción entre 1,3-dihidroisobenzofurano y 4-bromofenildiazoacetato de etilo.....	98
5.3.3 Resultados de la reacción de inserción entre bencil metil éter y 4-bromofenildiazoacetato de etilo.....	103
5.3.4 Estudio comparativo entre el 1,3-dihidroisobenzofurano y bencil metil éter	106
5.3.5 Resultados de la reacción de inserción entre 1,3-dihidroisobenzofurano y diazoacetato de etilo	108
5.3.6 Resultados de la reacción de inserción entre THF y diazoacetato de etilo.	110
CAPÍTULO 6: PARTE EXPERIMENTAL	113
6.1 SÍNTESIS DE FENILDIAZOACETATO DE METILO	113
6.2 SÍNTESIS DE 4-BROMOFENILDIAZOACETATO DE ETILO	115
6.3 SÍNTESIS DE 4-BROMOFENIL(TETRAHIDROFURAN-2-IL)ACETATO DE ETILO	117
6.4 SÍNTESIS DE 2,3-DIFENILBUTANOATO DE METILO.....	121
6.5 SÍNTESIS DE 2,3-DIFENIL-3-METILBUTANOATO DE METILO	124
6.6 SÍNTESIS DE 2-(4-BROMOFENIL)-3-(4-METOXIFENIL)-3-METILBUTANOATO DE ETILO.....	126
6.7 SÍNTESIS DE 2-(1,3-DIHIDROISOBENZOFURAN-1-IL)-2-FENILACETATO DE METILO	129
6.8 SÍNTESIS DE 2-(4-BROMOFENIL)-2-(1,3-DIHIDROISOBENZOFURAN-1-IL) ACETATO DE METILO	132
6.9 SÍNTESIS DE 2-(4-BROMOFENIL)-3-METOXI-3-FENILPROPANOATO DE ETILO	135
6.10 SÍNTESIS DE 2-(1,3-DIHIDROISOBENZOFURAN-1-IL)-ACETATO DE ETILO	138
6.11 SÍNTESIS DE LIGANDOS QUIRALES	140

6.11.1 SÍNTESIS DE 2,2'-ISOPROPILIDEN-BIS[(4S)-4-FENIL-4,5-DIHIDROOXAZOL].....	140
6.11.3 SÍNTESIS DE 2,2'-METILIMINO-BIS[(4S)-4-ISOPROPIL-4,5-DIHIDROOXAZOL].....	142
6.11.4 SÍNTESIS DE 2,2'-METILIMINO-BIS[(4S)-4- <i>terc</i> -BUTIL-4,5-DIHIDROOXAZOL].....	147
6.12 REACCIONES DE INSERCIÓN C-H	152
6.12.1. Reacción homogénea de inserción C-H.....	152
6.12.2. Reacción heterogénea de inserción C-H.....	153
6.13 DETERMINACIÓN DE RESULTADOS.....	154
6.13.1 Determinación de rendimiento y relación <i>unlike/like</i>	154
6.13.2 Determinación de excesos enantioméricos	163
CONCLUSIONES GENERALES	172
BIBLIOGRAFÍA.....	173
ANEXO: RESUMEN EN INGLÉS	181

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas la demanda de nuevos compuestos químicos no ha parado de crecer. Día a día, en la sociedad en la que vivimos surgen nuevas necesidades para mantener el nivel de bienestar actual: fármacos, cosméticos, materiales, etc, que se conjuga con una mayor preocupación por el medio ambiente. Todo esto supone nuevos retos para la química, en especial para la química orgánica, que debe desarrollar rutas sintéticas más eficaces y selectivas, de una manera sostenible.

En este punto, las reacciones de formación de enlaces C-C adquieren una gran importancia ya que permiten la preparación de moléculas con estructuras complejas mediante la unión de fragmentos de pequeño tamaño. En este contexto las reacciones de activación C-H han sido ampliamente estudiadas en las últimas décadas por su gran potencial sintético.¹ Debido a la alta estabilidad de los enlaces C-H es preciso desarrollar metodologías que permitan combinar una elevada reactividad con la selectividad deseada.

La primera aproximación utilizada fueron las reacciones de adición oxidante (Figura 1) para la que existen catalizadores con elevada actividad.² En la primera etapa de la reacción se produce la adición oxidante del sustrato sobre el complejo metálico formándose dos nuevos enlaces, uno metal-hidruro y otro metal-carbono. El problema de esta estrategia radica en la dificultad para cerrar el ciclo catalítico y la regeneración del catalizador mediante una etapa de eliminación reductora.

Como alternativa a este proceso surgieron las reacciones que utilizan intermedios de tipo metal-carbeno (Figura 1). La química de los carbenos permite regenerar el catalizador y cerrar el ciclo catalítico, lo que unido a la posibilidad de llevar a cabo procesos de modo selectivo ha supuesto un incentivo a la hora de desarrollar este tipo de reacciones frente a las reacciones de adición oxidante. Además, dado que los carbenos son fácilmente accesibles a partir de diazocompuestos, se abre un amplio abanico de posibles reactivos.

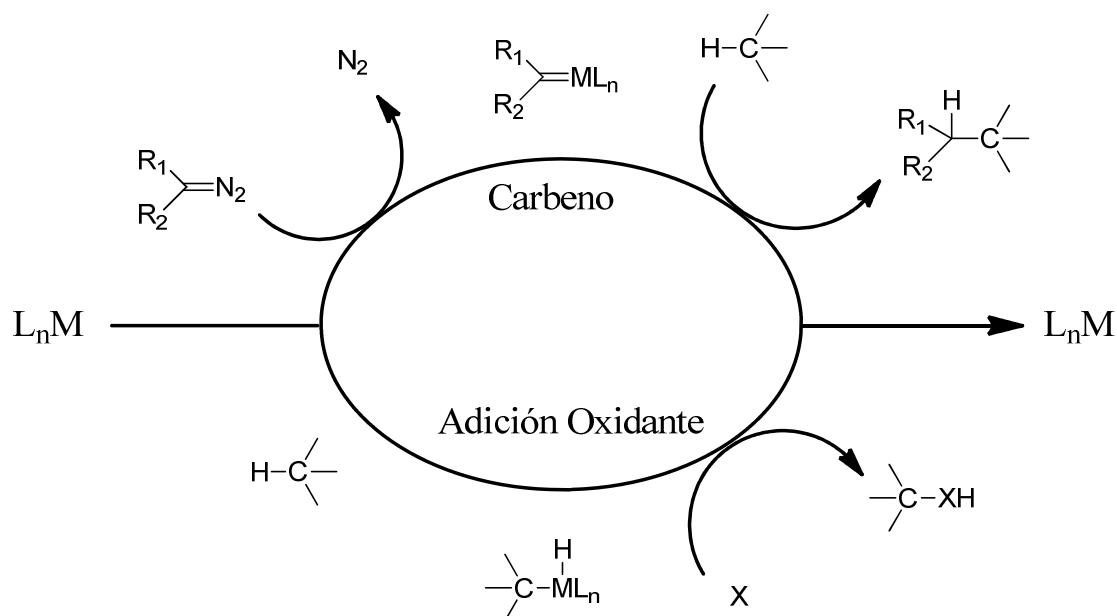


Figura 1. Comparación de los métodos: adición oxidante y metal-carbeno en la reacción de activación C-H.

Este tipo de especies son bastante inestables y suelen generarse “in situ” a partir de diferentes tipos de diazocompuestos y un derivado metálico para formar un complejo metal-carbenoide. Por el contrario, los diazocompuestos son moléculas moderadamente estables que pueden ser preparadas y manipuladas en un laboratorio sin excesiva dificultad. Según el metal utilizado y los sustituyentes del carbeno su reactividad puede cambiar completamente. Existen carbenos nucleófilos, como por ejemplo los de tipo Schrock³ o carbenos de tipo electrófilo, como por ejemplo los de tipo Fischer⁴ (Figura 2).

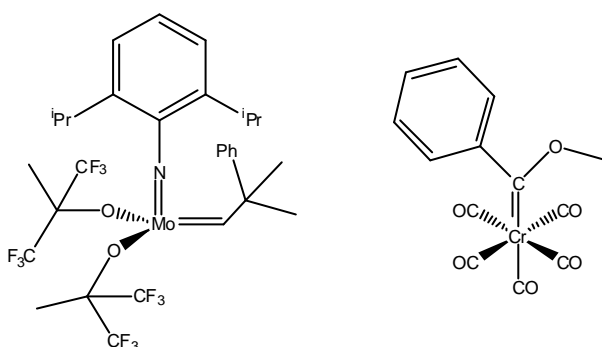


Figura 2. A la izquierda un ejemplo de carbeno de tipo Schrock y a la derecha uno de tipo Fischer.

Desde un punto de vista sintético, para la formación de enlaces C-C los más prometedores son los carbenos donde el carbono carbénico tiene un carácter electrófilo para lo cual es fundamental que los metales sean capaces de estabilizarlos. Es por ello que los mejores candidatos son los metales con un fuerte carácter σ aceptor y un pobre carácter π dador. Rh, Pd, Pt o Cu son algunos de los ejemplos más utilizados en la bibliografía.

Cuando se desea obtener productos enantioméricamente puros, tal y como demandan las industrias de química fina, la catálisis asimétrica adquiere un papel fundamental.⁵ Se puede controlar el curso de la reacción, y la estereoquímica de la misma, mediante la utilización de ligandos quirales que se unan al metal formando complejos catalíticos quirales que, gracias al fenómeno de la multiplicación de la quiralidad, permitan obtener un gran número de moléculas en la configuración deseada sin necesidad de utilizar auxiliares quirales en cantidades estequiométricas.

Existen muchos tipos de ligandos quirales que varían en función del tipo de metal al que van a ir unidos. En todos los casos se busca diferenciar los caminos de reacción que llevan a los diferentes productos para tratar de favorecer uno solo de ellos. Una forma muy adecuada de lograrlo es dotar de rigidez al sistema y por tanto, una de las características fundamentales, en muchos de estos complejos de coordinación, es la formación de quelatos en los que el metal se coordina al ligando por dos o más átomos.

Dentro de la gran variedad de ligandos y metales nuestro grupo de investigación se ha centrado en los ligandos del tipo bisoxazolinico para formar complejos catalíticos con cobre (Figura 3). Se trata de ligandos de simetría C_2 fácilmente accesibles a partir de aminoalcoholes, los cuales pueden ser obtenidos de los respectivos aminoácidos, dando lugar a una gran variedad estructural.⁶ Se ha observado que en las reacciones de ciclopropanación^{7,8} y activación C-H^{8,9} los carbenoides de cobre presentan una buena reactividad. En ambas dos se generan nuevos enlaces C-C de una manera selectiva, controlando el curso estereoquímico de la reacción. Durante los últimos años se han desarrollado dentro de nuestro de investigación una serie de catalizadores heterogéneos basados en ligandos de tipo bis(oxazolina) que han probado tener una buena actividad en muchos procesos.¹⁰ Se ha implantado una metodología que permite inmovilizar complejos de tipo bisoxazolina-cobre sobre diferentes tipos de soportes, siendo la laponita uno de los

más eficaces y con el que se han obtenido interesantes resultados de selectividad en varios tipos de reacciones.^{11,12}

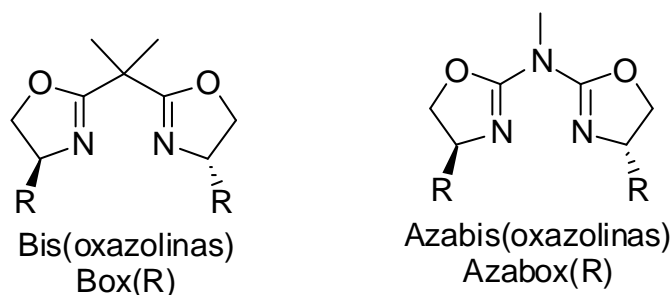


Figura 3. Ligandos bisoxazolinicos, C_2 simétricos, utilizados en este trabajo.

Desde un punto de vista industrial los catalizadores homogéneos presentan ciertos inconvenientes a la hora de su utilización. Son muchos los casos en los que procesos con buenas enantioselectividades deben ser desechados ya que en algunos campos, como el farmacéutico, los requerimientos legales obligan a invertir un fuerte esfuerzo en la eliminación por completo de las trazas del metal. Estos procesos de separación suponen un sobrecoste que hace inviables las reacciones. Con el objetivo de evitar estos problemas surge la catálisis asimétrica heterogénea.

A la hora de inmovilizar un complejo existen diferentes tipos de técnicas (Figura 4). Una de ellas es la inmovilización covalente que asegura la unión del catalizador al soporte pero lleva consigo el inconveniente de que en muchos casos hay que modificar los ligandos para proporcionarles un punto de anclaje. Otra posibilidad es la de inmovilizar por interacciones lábiles aunque tiene el riesgo de que se produzca un lixiviado del catalizador. En nuestro grupo se ha optado por opción de formar pares iónicos, ya que se ha observado que en el caso de la laponita, cuando se procede a inmovilizar el catalizador por intercambio catiónico sobre la superficie del soporte, las interacciones son suficientemente estables como para evitar el lixiviado.

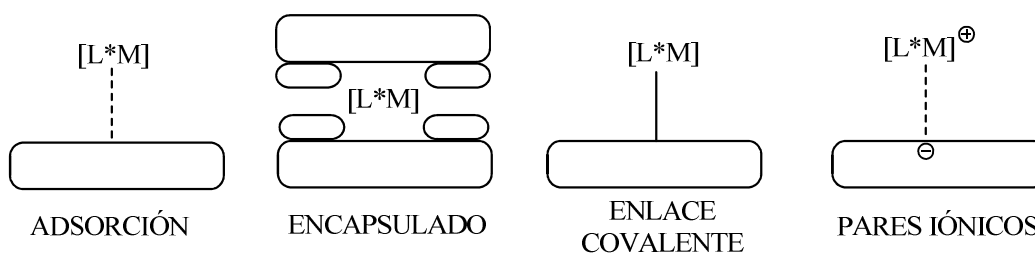
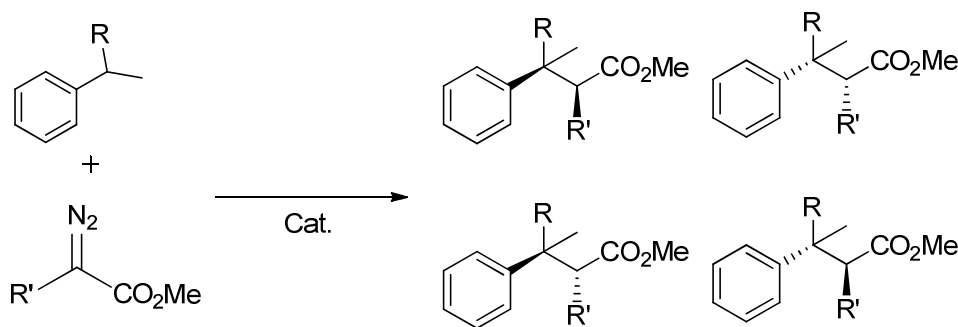


Figura 4. Ejemplos de inmovilización de complejos catalíticos sobre un soporte.

En el campo de la inserción C-H estos catalizadores han sido capaces de llevar a cabo estas reacciones sobre los enlaces C-H, en posición α al oxígeno, en diferentes éteres cíclicos (THF, 1,3-dioxolano, tetrahidropirano ó 1,4-dioxano) utilizando fenildiazoacetato de metilo como precursor del carbeno.^{9,13}

En esta tesis se ha planteado continuar con esta línea de investigación buscando expandir esta metodología a sustratos con enlaces C-H en posición bencílica (Esquema 1). Dentro de esta familia destacan los compuestos de tipo dihidro-isobenzofurano, similares al THF y con un uso potencial en la industria farmacéutica ya que este tipo de estructuras son frecuentes en intermedios de las síntesis de diversos fármacos.¹⁴ Además, para tratar de generalizar todavía más se plantea el uso de diferentes tipos de diazocompuestos.



Esquema 1. Reacción de inserción C-H en posiciones bencílicas.

Por último, y en un ámbito de colaboración con otros grupos, se ha planteado la posibilidad de utilizar otro tipo de catalizadores en las reacciones que se han puesto a punto en nuestro laboratorio. Cabe destacar, por ser algo novedoso cuando se probó en esta tesis, la utilización de catalizadores donde la quiralidad reside en el contraión del catalizador y no en un ligando unido directamente al metal.

CAPÍTULO 2: ANTECEDENTES

Como ya se ha comentado en la introducción, no todos los diazocompuestos y todos los metales resultan aptos para llevar a cabo este tipo de reacciones. Por un lado, se requiere que los carbenos sean muy reactivos para que sean capaces de reaccionar con los sustratos, pero a su vez, han de ser suficientemente estables como para que puedan conferir selectividad a la reacción. A la hora de regular su reactividad, se ha observado que resultan claves los sustituyentes presentes en los diazocompuestos. Para que sean adecuados frente a la reacción de inserción C-H los carbenos han de ser electrófilos. Este carácter va a venir incrementado por la presencia de grupos electroattractores en el diazocompuesto. No obstante, la presencia de dos sustituyentes electroattractores va a retirar mucha densidad electrónica y va a generar un carbeno mucho más electrófilo que va a tener una reactividad elevadísima. Debido a esto va a reaccionar con casi cualquier nucleófilo que se encuentre en el medio reduciéndose su selectividad drásticamente.

Con el objetivo de mejorar la selectividad se puede añadir uno o dos grupos electrodonadores que estabilicen el carbeno, disminuyan la reactividad y con ello las reacciones laterales. Como contrapartida se van a requerir sistemas catalíticos mucho más activos para que la reacción tenga lugar.

Se observó también que para que la reacción tuviera lugar era necesario que el enlace C-H estuviera activado electrónicamente. La presencia en posición α , de heteroátomos (oxígeno o nitrógeno) o de sistemas con densidad π (anillos aromáticos o dobles enlaces), favorecía que la reacción tuviera lugar. Además, no solo los enlaces C-H eran susceptibles de reaccionar con los carbenos sino que también lo podían hacer los enlaces N-H, O-H, S-H o Si-H añadiendo así nuevas reacciones competitivas.

2.1 CATALIZADORES DE RODIO

Un aspecto fundamental que marcó un punto de inflexión para el desarrollo de las reacciones de inserción C-H, tanto intramoleculares como intermoleculares, fue la utilización de los catalizadores de rodio con estructura dimérica (Figura 5),¹⁵ cuyo ejemplo más simple es el acetato de rodio (II), $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, y sus variantes con ácidos carboxílicos simples, como pivalato, octanoato o derivados fluorados.

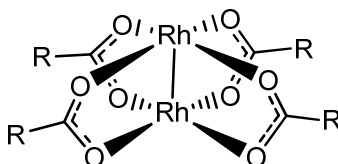


Figura 5. Estructura genérica de un catalizador dimérico de rodio con cuatro ligandos de tipo carboxilato (Rh_2L_4).

Sobre esta base estructural se fueron modificando los ligandos, inicialmente de tipo acetato, para añadirles quiralidad. A lo largo de los años se han utilizado diferentes ligandos quirales: carboxilato,¹⁶ carboxamidato,¹⁷ fosfatos¹⁸ y algunos tipos de fosfinas (Figura 6).¹⁹ De todos ellos los mejores resultados han sido obtenidos con los ligandos carboxilato y más concretamente con los de tipo prolinato.¹

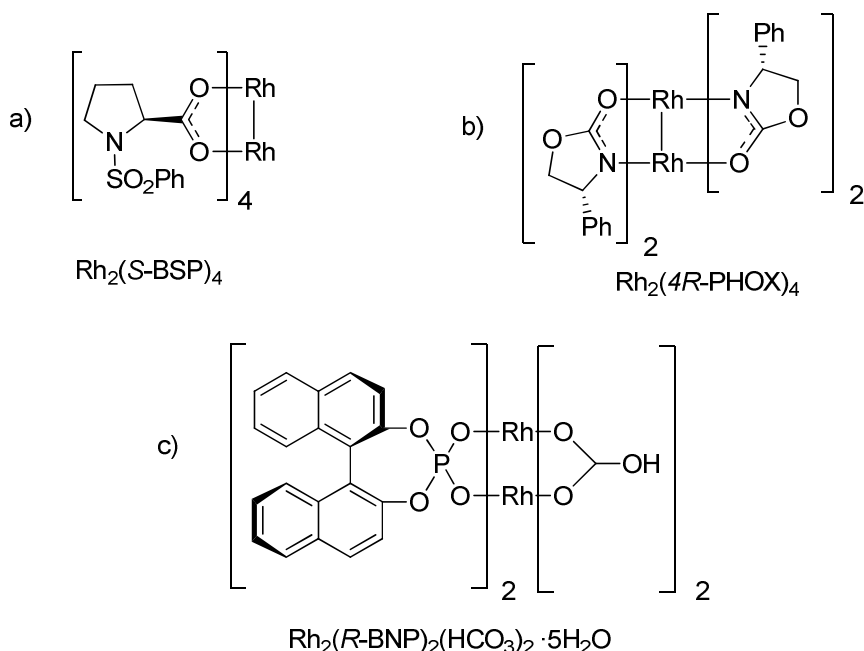
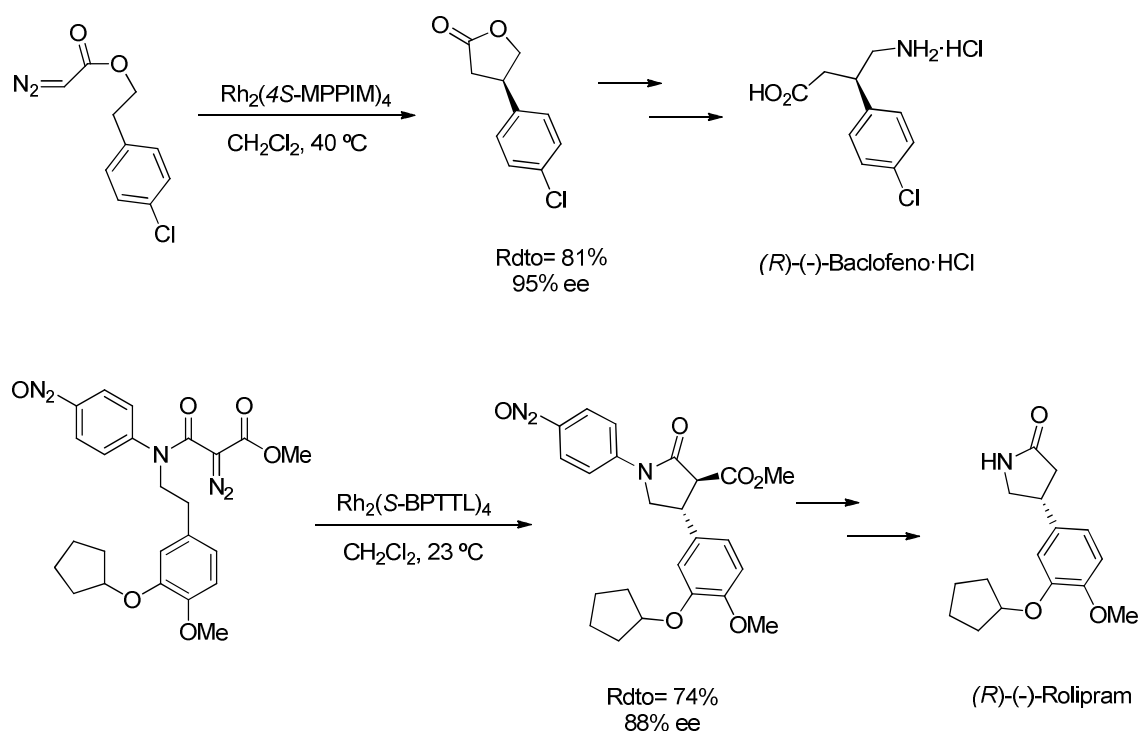


Figura 6. Ejemplos de catalizadores de rodio: a) tipo carboxilato, b) tipo carboxamidato y c) de tipo fosfato.

Debido a la facilidad para que se produzcan reacciones laterales y a que en muchos casos eran varios los enlaces C-H susceptibles de reaccionar, las primeras

reacciones con cierto interés sintético que se llevaron a cabo fueron las de carácter intramolecular.²⁰ Se han estudiado en profundidad durante las últimas décadas lográndose alcanzar excelentes resultados de regioselectividad, diastereoselectividad y enantioselectividad. La proximidad espacial del carbeno y el enlace C-H hace de este tipo de reacciones un potente método sintético que ha sido utilizado para formar todo tipo de estructuras. Estas reacciones conllevan una ciclación donde, aunque los anillos de cinco miembros son los más favorecidos, también se pueden obtener otra serie de ciclos de una manera efectiva en función de las características del sustrato.

Con el paso de los años se ha visto como este tipo de reacciones intramoleculares han resultado claves en la síntesis de compuestos farmacéuticos de una manera muy eficiente (Esquema 2).²¹



Esquema 2. Reacciones de inserción C-H presentes en la síntesis de dos importantes fármacos.

Uno de los primeros resultados con interés sintético de las reacciones intermoleculares fue la reacción entre ciclohexano y diazoacetato de etilo donde se observó un elevado rendimiento (90%) cuando el diazocompuesto era adicionado muy lentamente.²² Es uno de los pocos resultados destacables para diazoacetatos con un hidrógeno unido directamente al grupo diazo sin haberse podido obtener hasta la fecha reacciones similares en su versión asimétrica.

Sin embargo, la versión intermolecular no se desarrolló hasta el descubrimiento de la reactividad de los carbenos con un grupo electrodador y un grupo electroatractor.²² Este tipo de diazocompuestos eran suficientemente reactivos como para formar intermedios metal-carbeno con facilidad. Los carbenos así generados, al estar estabilizados por un grupo electrodador, eran menos electrófilos y reaccionaban con una elevada selectividad.²²

Esta química ha sido ampliamente estudiada por el grupo de H.M.L. Davies. Con el fin de testar este tipo de diazocompuestos realizaron un estudio comparativo inicial.²⁴ Una vez puesta a punto esta nueva metodología se probaron diferentes sustratos: cicloalcanos y éteres cíclicos,^{22,25} éteres lineales,²⁶ aminas protegidas en el N-H,^{27,28} enlaces C-H en posiciones alílicas,²⁹ alil silil éteres³⁰ o silil éteres de enol (Tabla 1).³¹ Se observó que los enlaces C-H, en posición α de heteroátomos (oxígeno o nitrógeno), eran mucho más reactivos que el resto de enlaces C-H activados: cicloalcanos, alcanos con carbonos terciarios o secundarios, etc. Con el objetivo de confirmar estas observaciones, se llevó a cabo un estudio comparando varios sustratos en igualdad de condiciones.²⁵

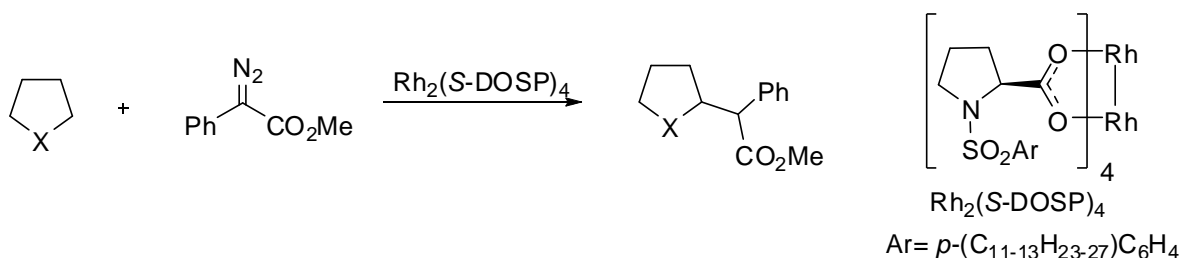
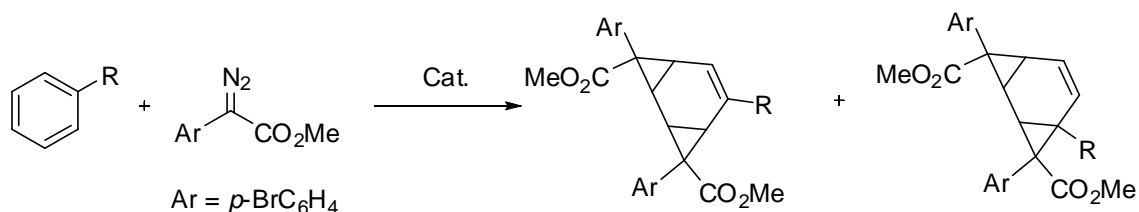


Tabla 1. Resultados más significativos obtenidos para algunos sustratos con catalizadores quirales de rodio.

Sustrato	%Rdto.	Unlike/like	%ee Unlike	%ee Like
X=O	67%	76/24	97%	n.d.
X=N-BOC	72%	96/4	94%	n.d.
X=CH ₂	72%	-	96%	-

Otros de los enlaces C-H que son susceptibles de sufrir la reacción de inserción C-H son los que están en posiciones bencílicas. En este caso el enlace C-H es menos activo que cuando se encuentra con la presencia de un heteroátomo en posición alfa y las reacciones laterales van a tomar una mayor relevancia. Se añade además, que al haber anillos aromáticos, estos son susceptibles de sufrir la

ciclopropanación en el anillo directamente, lo que provoca que los rendimientos descieran notablemente (Esquema 3).³²



Esquema 3. Reacción de doble ciclopropanación sobre el anillo aromático.

En estudios posteriores, se descubrió el efecto que tenía la sustitución del anillo aromático sobre el curso de la reacción. La presencia en el sustrato de un sustituyente en para del grupo alquilo, evitaba la doble ciclopropanación del aromático consiguiéndose mejores rendimientos,³³ como se ve en la reacción sobre el etilbenceno, el ejemplo más sencillo de carbono secundario en posición bencílica (Tabla 2).³²

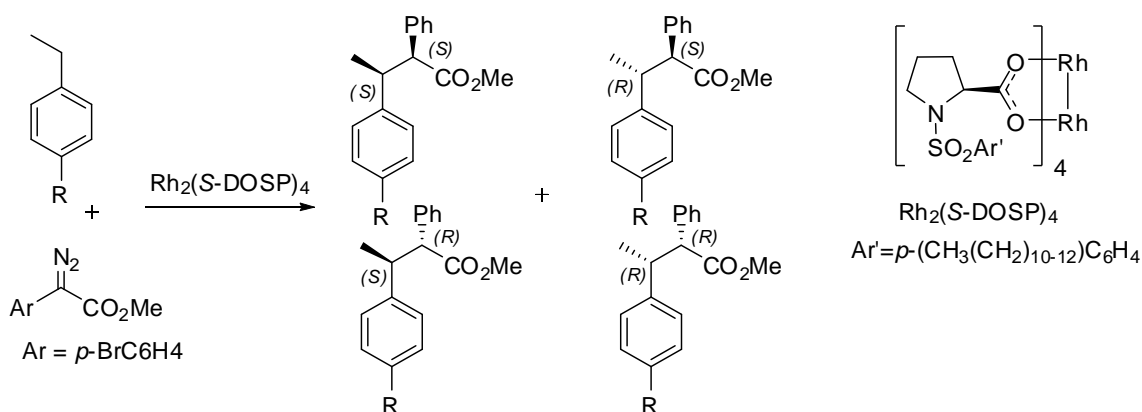


Tabla 2. Comparación de resultados en función de las características del sustituyente en posición para.³²

R	Rdto.	like/unlike	%ee(like)	%ee(unlike)
H	49%	84/16	86%	-
MeO	86%	68/32	89%	76%
Br	38%	73/27	88%	58%

En el caso de los carbonos terciarios se produce una importante caída en la actividad muy probablemente provocada por el mayor impedimento estérico del C-H que va a reaccionar. Solo Davies y colaboradores han descrito la reacción sobre este

tipo de sustratos utilizando los catalizadores de rodio diméricos.^{32,34} Nuevamente la sustitución de sustrato y diazocompuesto juegan un papel fundamental (Tabla 3).

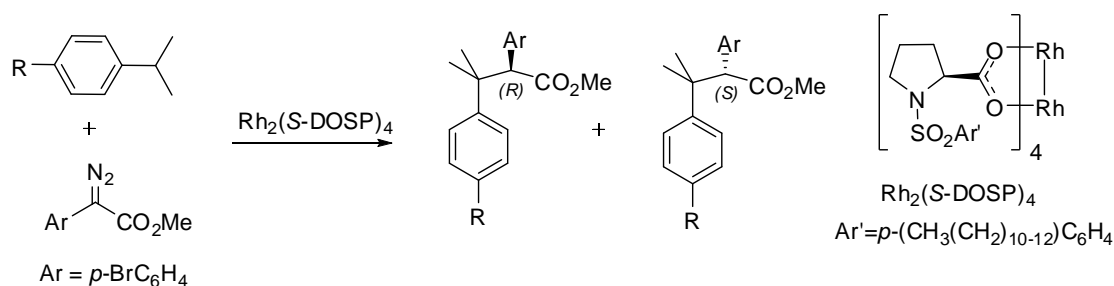


Tabla 3. Comparación de los resultados para el cumeno y derivados sustituidos.

R	Ar	Rdto.	%ee	Referencia
H	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	36%	<10%	32
H	Ph	30%	<10%	34
MeO	Ph	48%	48%	34
CH ₃	Ph	33%	62%	34

Los enlaces C-H de los carbonos primarios son mucho menos reactivos que los secundarios y terciarios,³³ hasta el punto de que en el caso del tolueno el rendimiento es muy bajo (Tabla 4). Sin embargo con la sustitución en para del anillo se pasa a tener un rendimiento bueno con una buena enantioselectividad. Aparte de este tipo de aromáticos, también se probaron otro tipo posiciones bencílicas como las de los dihidronaftalenos.³⁵

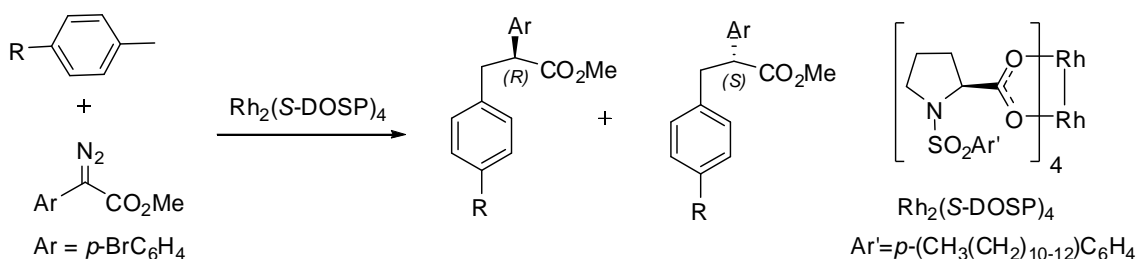
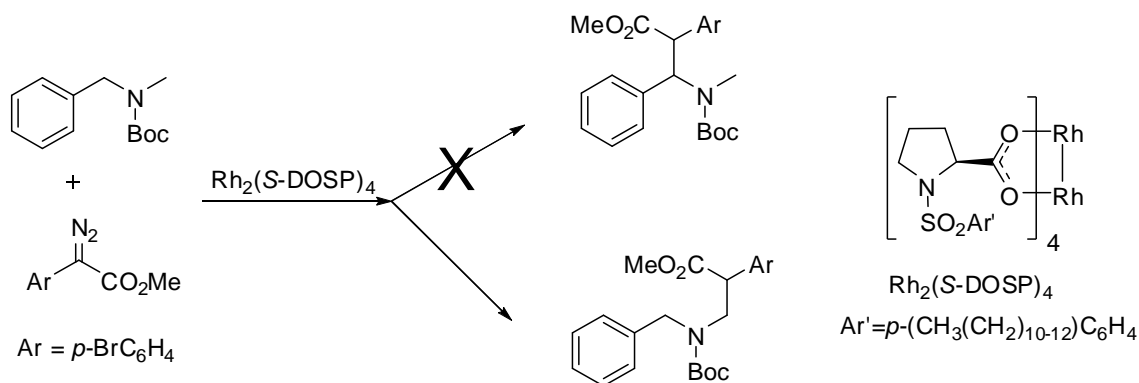


Tabla 4. Comparación de los resultados para el tolueno y derivados sustituidos.

R	Ar	Rdto.	%ee	Referencia
H	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	14%	n.d.	30
CH ₃	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	70%	74%	31

Sin embargo, cuando se trató de llevar a cabo la reacción sobre un sustrato con un grupo N-Boc se observó que los factores electrónicos no son los únicos que controlan el curso de la reacción sino que las repulsiones estéricas pueden jugar un

papel fundamental. En este caso la reacción no tenía lugar en la posición bencílica, carbono secundario, sino que tenía lugar en el carbono primario que estaba menos impedido estéricamente (Esquema 4).²⁸



Esquema 4. Reacción de inserción en un C-H de un carbono primario llevada a cabo por el grupo de Davies.

Cuando la reacción tiene lugar en sustratos que presentan un doble enlace puede darse una situación de competencia entre la reacción de inserción C-H y la reacción de ciclopropanación.^{36,37} Para tratar de discernir qué factores son los que controlan la reacción se ensayaron diferentes sustratos, llegando a la conclusión de que la quimioselectividad de la reacción venía determinada por un lado por los factores electrónicos: los sustituyentes del diazocompuesto, del alqueno y la estructura del catalizador; y por el otro por los factores estéricos: estructura del catalizador y sustituyentes del alqueno. Controlando la estructura del catalizador es posible llevar a cabo de manera selectiva una reacción u otra (Tabla 5).

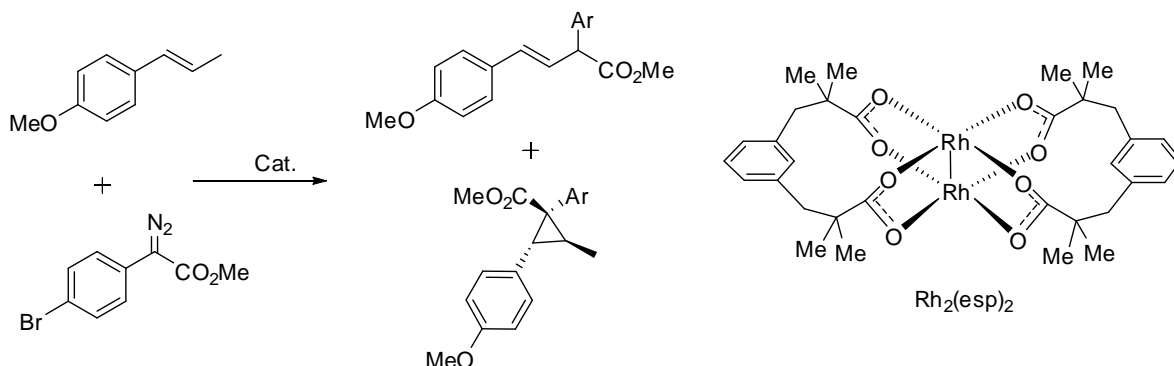
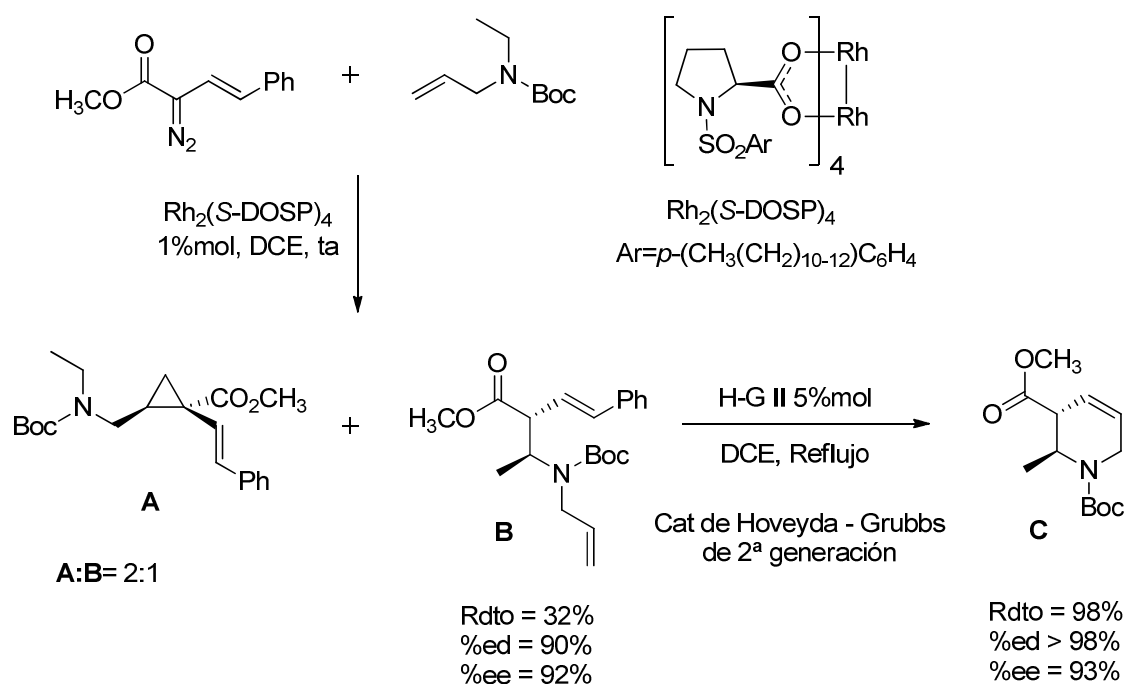


Tabla 5. Estudio sobre la quimioselectividad de las reacciones de inserción C-H y de ciclopropanación.³⁶

Catalizador	%Rdto. inserción	%Rdto. ciclopropanación
$\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$	74%	0%
$\text{Rh}_2(\text{esp})_2$	0%	74%

Recientemente, Pavlyuk y colaboradores han descrito un proceso en dos etapas para sintetizar azacicloalquenos utilizando reacciones de inserción C-H, en α a un átomo de nitrógeno, seguidas de reacciones de metátesis, demostrando el amplio potencial de estos sistemas catalíticos (Esquema 5).³⁸ Han logrado alcanzar excelentes enantioselectividades para varios sustratos pero en todos ellos se han encontrado con una importante presencia de los productos procedentes de la ciclopropanación. Esto ha llevado a que, aunque los rendimientos globales son superiores al 80%, los rendimientos a productos de inserción se vean reducidos a valores cercanos al 30%.



Esquema 5. Reacción de inserción C-H acoplada a una reacción de metátesis.

Aparte de los catalizadores con grupos carboxilato, el grupo de Che ha descrito que los catalizadores de rodio de tipo porfirina son capaces de llevar a cabo las reacciones de inserción C-H en varios tipos de enlaces, incluidos los enlaces C-H situados en posiciones bencílicas (Figura 7).³⁹

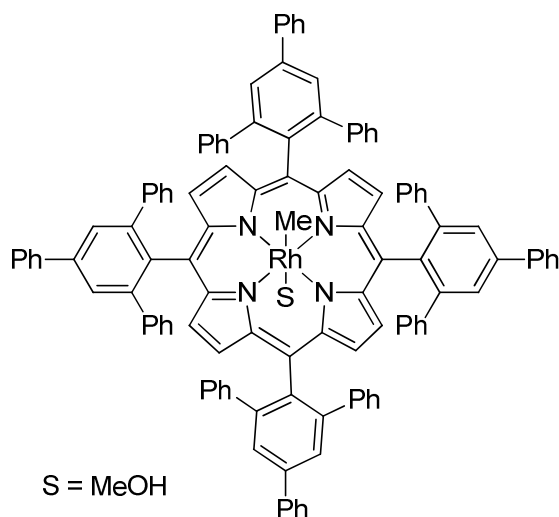
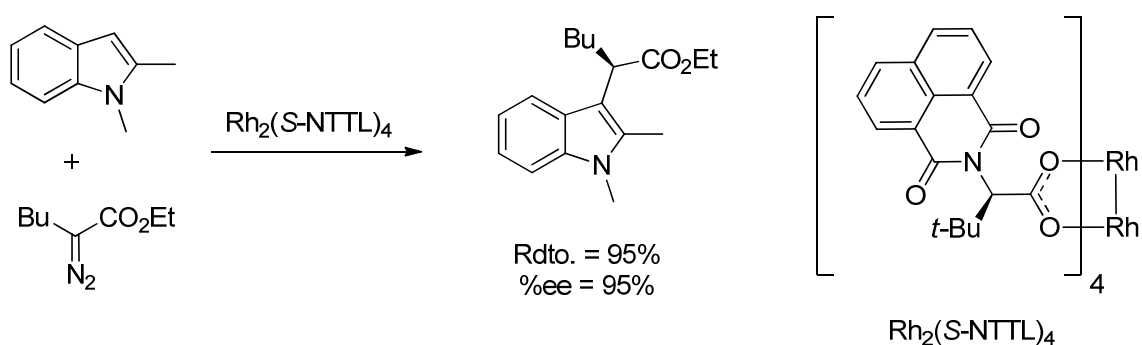


Figura 7. Catalizador utilizado por Che y colaboradores en la reacción de inserción C-H en posiciones bencílicas.

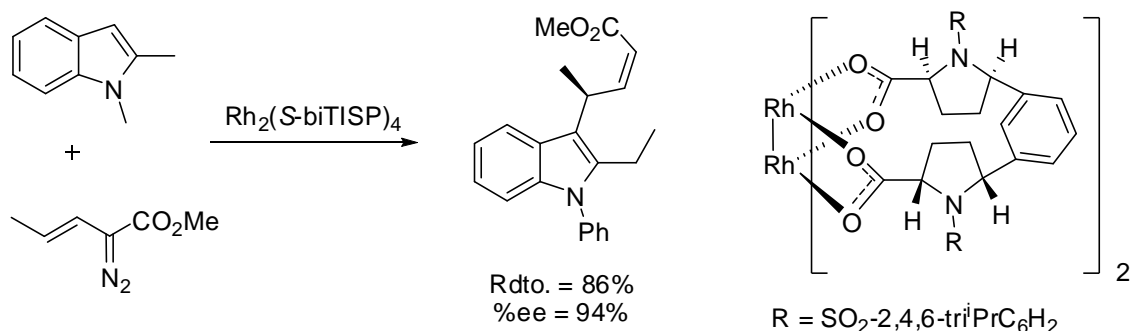
Pero no solo los enlaces C_{sp^3} -H son susceptibles de reaccionar sino que también lo pueden hacer los enlaces C_{sp^2} -H. Uno de los ejemplos más interesantes es la funcionalización de índoles. Este tipo de estructuras son comunes en sustancias con actividad biológica y adquieren un fuerte valor añadido al formar parte de muchos compuestos farmacéuticos. Es por ello que esta reacción ha sido ampliamente estudiada durante muchos años. En el año 2011 cuando Fox y colaboradores utilizaron complejos de rodio para funcionalizar índoles de una manera enantioselectiva (Esquema 6).⁴⁰



Esquema 6. Reacción de inserción C-H entre 1,2-dimetilindol y el diazohexanoato de etilo.

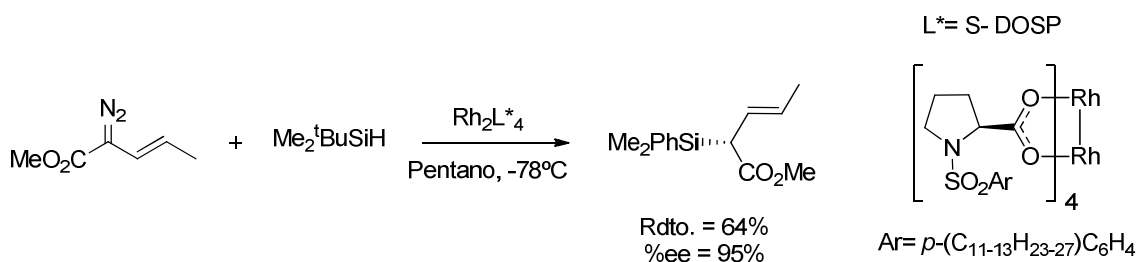
El grupo de Davies también ha estado investigando en la reacción de inserción en índoles. En un artículo inicial comprobaron que la reacción de inserción entre el fenildiazoacetato de metilo y el 1,2-dimetilindol, utilizando Rh₂(S-DOSP)₄ como catalizador, transcurría con elevados valores de rendimiento (hasta 95%) pero

prácticamente sin inducir asimetría (<5%ee).⁴¹ Posteriormente describieron la reacción de inserción haciendo uso de diazocompuestos vinílicos.⁴² La principal característica es que en caso de que el indol esté impedido estéricamente se produce la reacción de activación viniloga. En 2012 describieron su versión asimétrica con elevada enantioselectividad utilizando catalizadores de rodio con otros ligandos de tipo bis(prolinato) (Esquema 7).⁴³



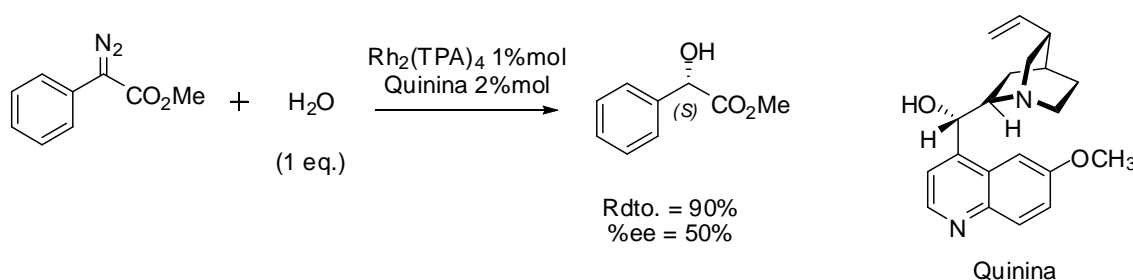
Esquema 7. Reacción de inserción C-H viniloga catalizada por complejos de rodio.

Como ya se ha comentado anteriormente, no solo los enlaces C-H son susceptibles de reaccionar con los carbenos, sino que también pueden hacerlo los O-H, S-H, N-H o Si-H.⁴⁴ Los enlaces Si-H se comportan de modo muy similar a los C-H en las reacciones de inserción. Este hecho, hace que muchos de los sistemas que son eficaces para las reacciones de inserción C-H, también lo sean para las reacciones con silicio. El primer ejemplo de reacción asimétrica con silicio fue descrito por Doyle y Moody en 1996, alcanzando valores moderados de enantioselectividad (cerca de 50%ee) utilizando catalizadores de rodio.⁴⁵ Un año después, Davies y colaboradores describen la reacción con altos valores de enantioselectividad (95% ee) con ligandos de tipo prolinato como los utilizados en las inserciones C-H (Esquema 8).⁴⁶ Recientemente, Ge y Corey han descrito altos valores de enantioselectividad con un catalizador dimérico de rodio y ligandos de tipo prolinato ligeramente modificados.⁴⁷



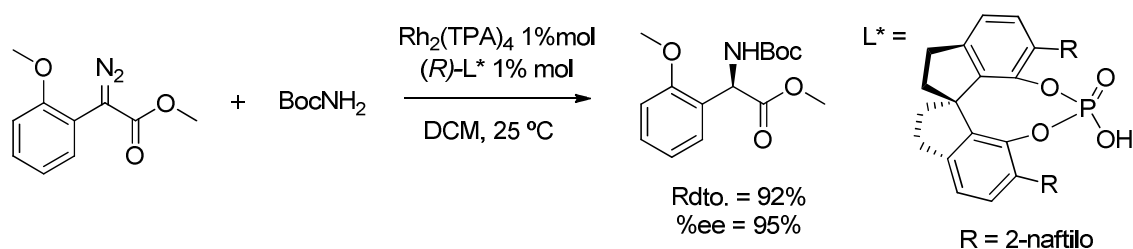
Esquema 8. Reacción de inserción Si-H catalizada por catalizadores de rodio.

En el caso de los enlaces O-H, a pesar de que varios grupos han probado a utilizar los catalizadores de rodio durante las últimas décadas, sorprendentemente, durante muchos años no se describió casi ningún ejemplo de la reacción en su versión asimétrica, siendo un 8%ee el mejor resultado.⁴⁸ Recientemente Saito y colaboradores han publicado el primer ejemplo de reacción asimétrica de inserción en O-H catalizada con rodio con enantioselectividades moderadas (hasta 50%ee).⁴⁹ Este resultado no se ha obtenido con los catalizadores habituales de rodio (II), sino por adición de un derivado de quinina o quinidina a un carboxilato aquiral de rodio (II) (Esquema 9).



Esquema 9. Reacción de inserción OH utilizando quinina como auxiliar quiral.

Análogamente los mismos autores han descrito la reacción de inserción N-H, haciendo uso de un auxiliar quiral y de un catalizador de rodio no quiral, probando que su metodología daba lugar a resultados moderados de enantioselectividad.⁵⁰ El grupo de Zhou planteó una estrategia similar para llevar a cabo las reacciones de inserción N-H. Hasta esa fecha los mejores resultados se habían obtenido con catalizadores de cobre, pero se requerían altas cantidades de catalizador (entre un 5% y un 10%) lo que suponía un “hándicap” para este proceso. Con solo 1% de un ácido organofosfórico quiral y un carboxilato de rodio se lograron obtener excelentes resultados de rendimiento y enantioselectividad (Esquema 10).⁵¹ La estructura espirálica del ácido fosfórico es fundamental para la obtención de elevada enantioselectividad ya que análogos de tipo binaftilo conducen a resultados mucho más modestos.



Esquema 10. Reacción de inserción N-H enantioselectiva llevada a cabo por el grupo de Zhou.

Como ya se ha comentado, uno de los principales inconvenientes de todos los catalizadores que se han nombrado hasta ahora es que no se pueden recuperar, y en muchos casos, el proceso de separación del catalizador del medio de reacción presenta un elevado coste. Es por ello que resulta muy interesante, desde un punto de vista operativo, desarrollar sistemas donde los catalizadores sean fácilmente separables de los productos de la reacción. La recuperación de estos catalizadores se puede conseguir a través de diferentes métodos, tanto desde una perspectiva heterogénea como homogénea. Cada una de estas estrategias presenta sus propias ventajas e inconvenientes, intrínsecas al método elegido. La elección de una u otra dependerá en gran medida del catalizador y la reacción que se desea llevar a cabo.

La heterogenización de catalizadores homogéneos puede ser llevada a cabo mediante inmovilización por diferentes técnicas: encapsulado, adsorción, formación de pares iónicos o formación de enlaces covalentes. Para ello se van a utilizar o bien polímeros orgánicos, o bien soportes inorgánicos, que permitan la separación de los catalizadores a través de un simple proceso de filtración o precipitación. El método de inmovilización, las propiedades del soporte y el punto de unión van a modificar el entorno espacial del catalizador en torno al centro activo, produciendo, en muchos casos, una pérdida de actividad y selectividad.

A pesar de todas las ventajas que aporta la heterogenización de los catalizadores, muy pocos ejemplos han sido descritos para la reacción de inserción C-H hasta ahora, siendo uno de los principales motivos el que en muchos casos el proceso de inmovilización obliga a introducir etapas adicionales de síntesis a la hora de preparar los catalizadores.⁵² Para el caso de los catalizadores de rodio, con estructura Rh_2L_4 , se han desarrollado tres procedimientos generales para su inmovilización basados en las diferentes posibilidades que presenta la geometría de los catalizadores (Figura 8): a) unión covalente a un soporte a través de la modificación de uno de los ligandos, b) coordinación axial del soporte a uno de los átomos de rodio y c) adsorción sobre una superficie polimérica.

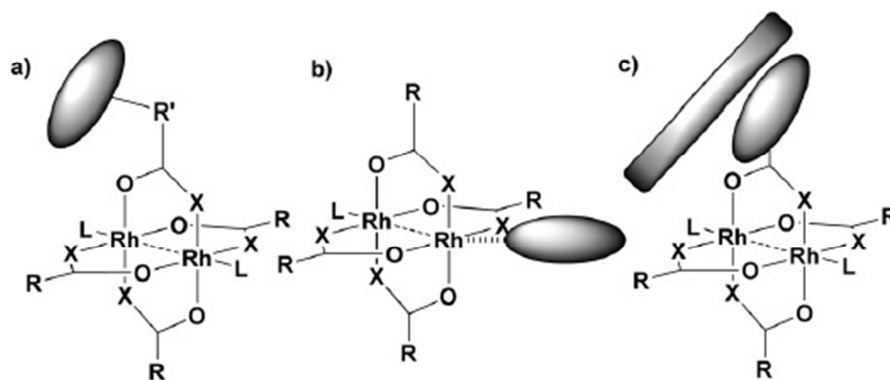
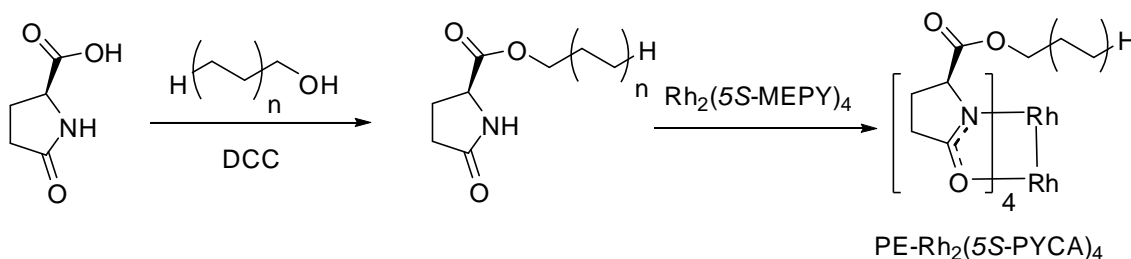


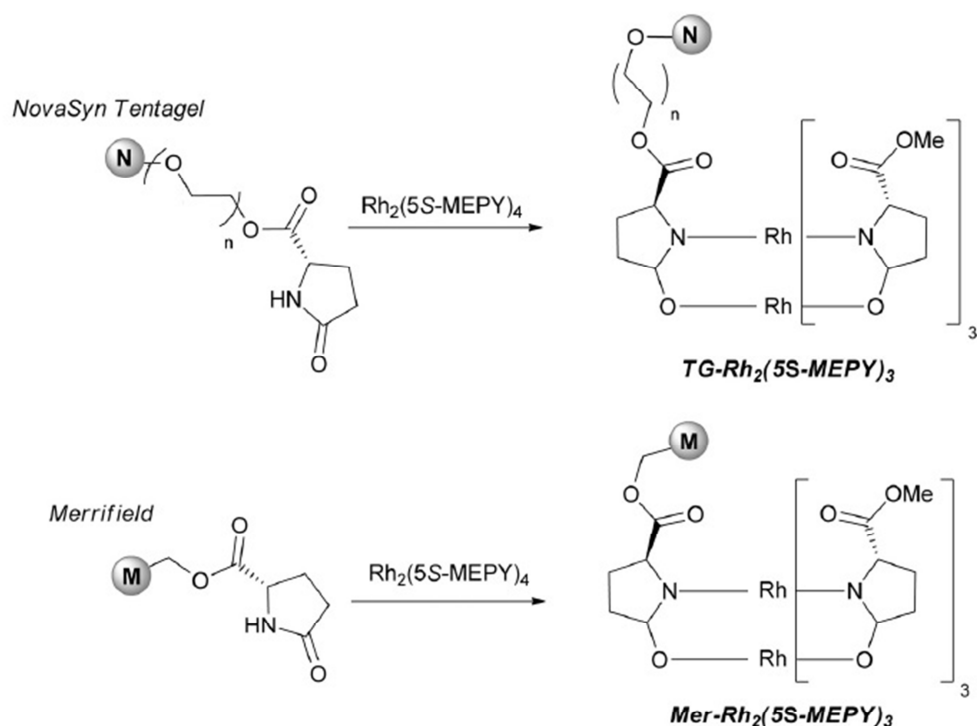
Figura 8. Ejemplos de algunos procedimientos para inmovilizar complejos de rodio.

En el caso de la unión a través de los ligandos puente, uno de los primeros ejemplos fue el trabajo desarrollado por Bergbreiter y colaboradores en 1991,⁵³ donde describen un procedimiento para inmovilizar complejos de rodio en polietileno. Esta estrategia fue empleada posteriormente para catalizar reacciones asimétricas de inserción C-H intramolecular.⁵⁴ Sin embargo, el catalizador inmovilizado presentaba peores resultados que su versión homogénea, observándose una caída de rendimiento y de enantioselectividad (Esquema 11).



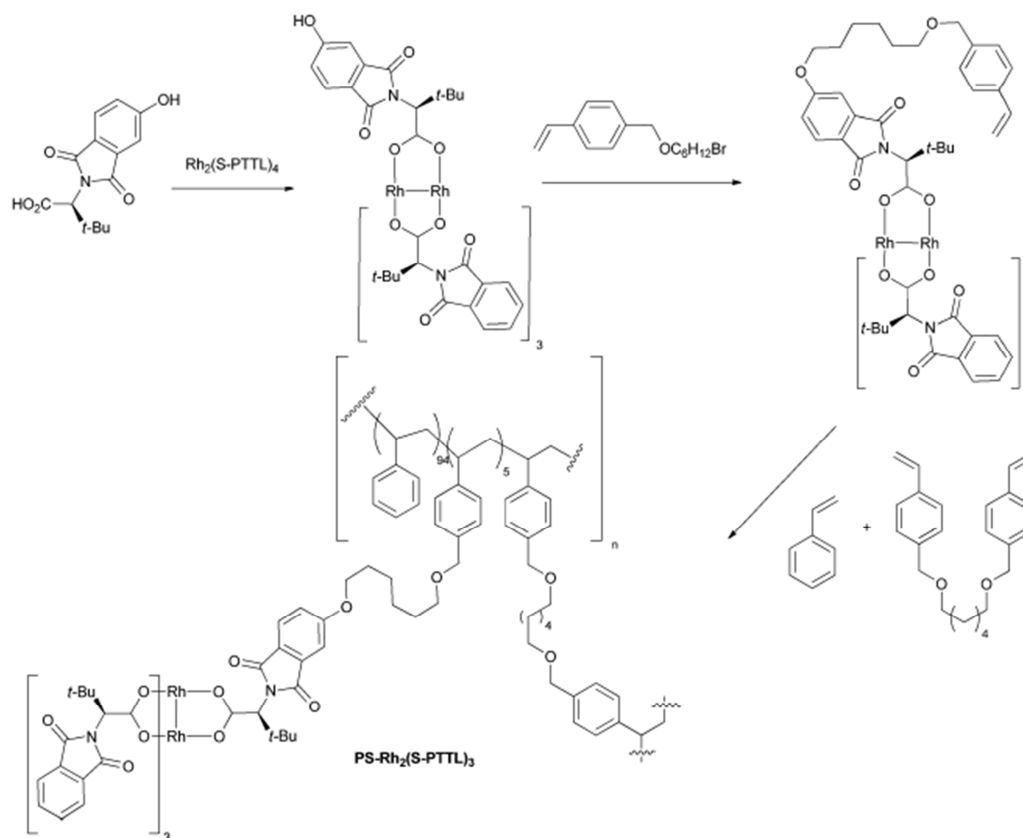
Esquema 11. Proceso de inmovilización del ligando en PE modificado para posteriormente formar un catalizador heterogéneo de rodio (II).

Posteriormente, Doyle y colaboradores probaron dos polímeros que presentaban una estructura diferente utilizando, en un caso, un esqueleto de poliestireno con residuos de óxido de polietileno (NovaSynTentagel®), y en el otro, poliestireno clorometilado (Resina Merrifield®). En este caso la reacción estudiada fue la ciclación del diazoacetato de ciclohexilo utilizando los ligandos 5S-MEPY y 4S-MPPIM como generadores de la quiralidad (Esquema 12). Con ellos se lograron valores similares de enantioselectividad a los obtenidos en el caso de los ligandos homogéneos aunque se observó que se perdía la selectividad hacia el producto cis obteniéndose una mezcla casi al 50% de cis y trans.⁵⁵



Esquema 12. Inmovilización de (5S-MEPY) en dos polímeros diferentes.⁵⁵

Recientemente, el grupo de Hashimoto ha descrito otro ejemplo de inmovilización por copolimerización de un complejo quiral $Rh_2(\text{Carboxilato})_4$ en el que uno de los ligandos estaba funcionalizado con un grupo estireno (Esquema 13).⁵⁶ El largo espaciador favorece el comportamiento del complejo en un entorno muy similar al de la fase homogénea, con pocas interacciones con la matriz polimérica. Este catalizador ha dado lugar a muy buenos resultados para varias reacciones de inserción C-H intramoleculares, manteniendo los valores de rendimiento y enantioselectividad, llegando a recuperar hasta 100 veces en una de las reacciones con valores de enantioselectividad por encima del 90%ee y rendimientos estables en torno al 90%.



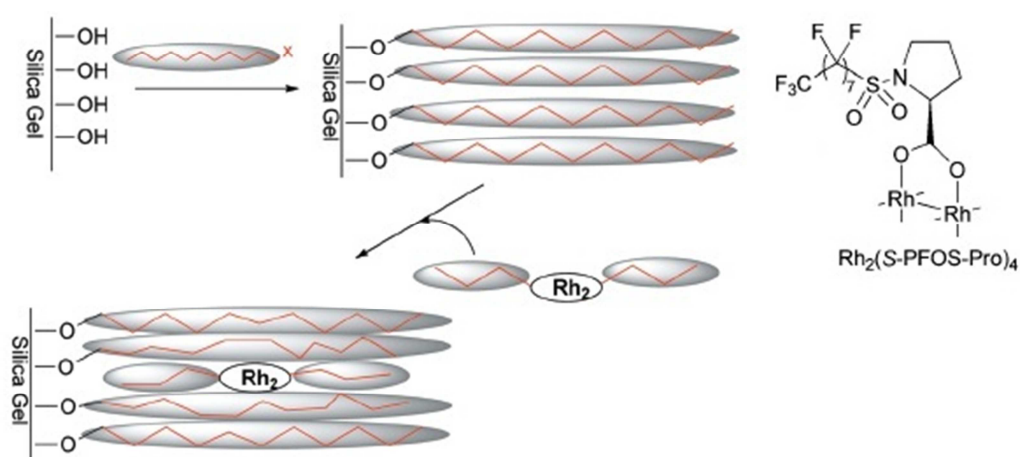
Esquema 13. Preparación del catalizador utilizado por Hashimoto y colaboradores.

Otra aproximación a la hora de inmovilizar los catalizadores de rodio es a través de una coordinación axial, uniéndose directamente a uno de los átomos de rodio. Esta estrategia presenta una ventaja sobre la anterior y es que no hay que modificar ninguno de los ligandos ahorrándose el esfuerzo sintético. No obstante, este tipo de coordinación resulta mucho más lábil y el riesgo de “leaching” es mayor.

Basándose en esta aproximación, Davies y colaboradores prepararon, en el año 2003, un polímero que contenía $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ como catalizador.⁵⁷ El polímero utilizado fue el Argopore®, una resina sintética altamente entrecruzada formada por poliestireno y benciloximetil-piridina. Inicialmente pensaron que la inmovilización se conseguía a través del átomo de nitrógeno de la piridina aunque estudios posteriores demostraron que había un efecto de microencapsulamiento que era el responsable principal de la inmovilización sin existir una interacción directa con el rodio.⁵⁸ Este catalizador fue probado en la reacción de inserción sobre 1,4-ciclohexadieno y recuperado con éxito hasta en 10 ocasiones sin observarse pérdida de actividad.

La inmovilización sobre soportes inorgánicos debería conferir al catalizador una mayor estabilidad mecánica, así como una elevada superficie de contacto con la fase líquida.

El grupo de Biffis utilizó las interacciones entre cadenas perfluoradas para conseguir la inmovilización de los complejos de rodio sobre la superficie.⁵⁹ Tanto los silanoles superficiales de la sílice como el catalizador de rodio fueron modificados añadiendo largas cadenas perfluoradas. (Esquema 14). Estos catalizadores fueron ensayados sobre la reacción de inserción C-H entre el ciclohexano y fenildiazoacetato de metilo.⁶⁰ Con este nuevo catalizador se lograron alcanzar rendimientos similares a los obtenidos en disolución, con su análogo, aunque con una caída importante de la enantioselectividad.

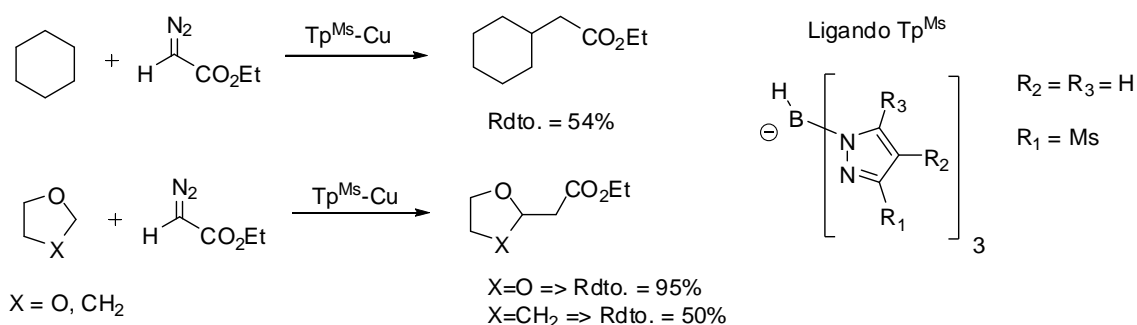


Esquema 14. Inmovilización por interacción de cadenas perfluoradas llevada a cabo por el grupo de Biffis para desarrollar un nuevo tipo de catalizadores heterogéneos.

2.2 CATALIZADORES DE COBRE

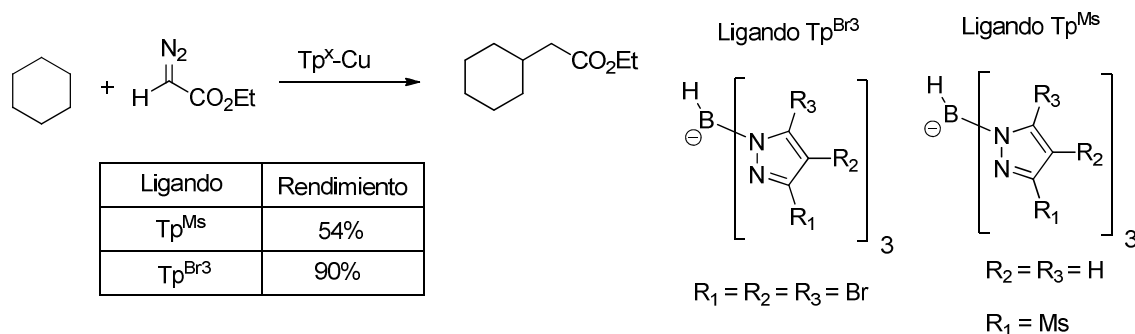
No solo el rodio ha sido efectivo en este tipo de reacciones. Los complejos de cobre (I) también han demostrado su valía en las reacciones de inserción C-H. En general, se trata de complejos con un mayor carácter electrófilo que conllevan consigo una mayor reactividad y peor quimioselectividad. Sin embargo, el hecho de que sean mucho más baratos, los hace unos excelentes candidatos a desarrollar.

En el grupo de Pedro Pérez llevan tiempo trabajando con catalizadores de cobre unidos a ligandos de tipo trispirazoliborato (Tp^{x}), habiendo obtenido muy buenos resultados en las reacciones de inserción C-H. Durante la década de los 90 habían probado con éxito estos catalizadores en las reacciones de adición sobre dobles enlaces (ciclopropanación, aziridinación y epoxidación).⁶¹ En el año 2002, describieron por primera vez el uso de este tipo de catalizadores en la reacción de inserción, utilizando diazoacetato de etilo como precursor del carbeno y diferentes cicloalcanos y éteres cíclicos, como sustratos de la reacción (Esquema 15).⁶²



Esquema 15. Reacciones de inserción C-H sobre diferentes sustratos cíclicos catalizadas por complejos $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{-Cu}$.

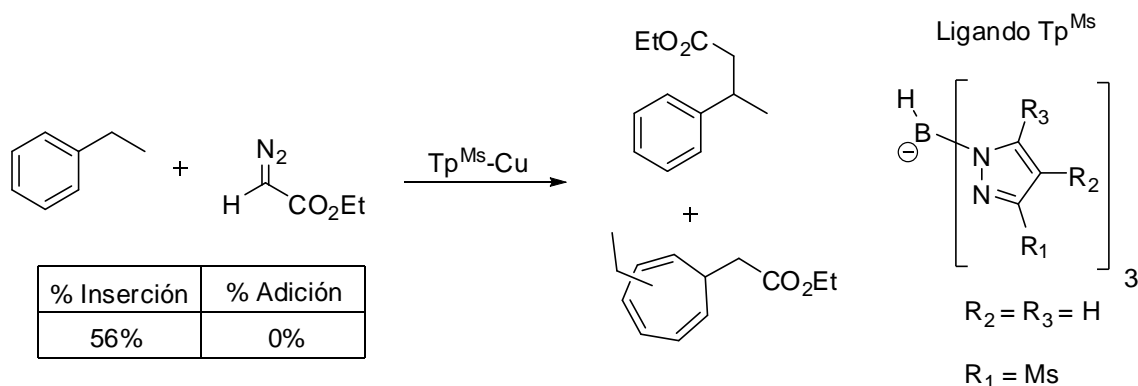
En artículos posteriores, completaron estos primeros resultados con un estudio en mayor profundidad con otra serie de sustratos (éteres y alcanos) y ligandos Tp^{x} .⁶³ Cabe destacar que, aunque resulta complicado generalizar a la hora de predecir que ligandos irán mejor que otros, sí que está claro que existe una influencia de los sustituyentes de los ligandos. Son varios los autores que reconocen que la presencia de grupos electroattractores en los ligandos favorece la reacción de inserción ya que se forman carbenos más electrófilos. Esto se observa también en este caso, ya que los resultados con el ligando Tp^{Br_3} mejoran los obtenidos previamente con el Tp^{Ms} (Esquema 16).



Esquema 16. Comparación de los resultados obtenidos con los ligandos de tipo Tp^x en la reacción de inserción C-H entre ciclohexano y diazoacetato de etilo.

Desde un punto de vista energético, los enlaces C-H en carbonos terciarios son los más débiles, seguidos de los secundarios y por último los primarios. Este orden se invierte en el caso de los efectos estéricos, siendo los primarios los que presentan menor impedimento estérico. La alta regioselectividad obtenida en las reacciones con este tipo de catalizadores, hacia la inserción en carbonos terciarios, demuestra que los efectos electrónicos dominan sobre los estéricos.

Otro reto importante era desarrollar reacciones de inserción C-H con sustratos aromáticos. Cuando se llevan a cabo este tipo de reacciones, se produce la ciclopropanación sobre un doble enlace del anillo y una posterior apertura del ciclopropano para formar un cicloheptatrieno tal y como describió Büchner a principios del siglo XX. Esta reacción lateral siempre había competido con las reacciones de inserción en las posiciones bencílicas hasta que, en el año 2004, el grupo de P. Pérez describió que con los catalizadores de tipo Tp^{Ms}-Cu se producía la reacción de inserción en la posición bencílica sin detectarse la presencia del producto de adición (Esquema 17).⁶⁴



Esquema 17. Inserción selectiva en posición bencílica utilizando diazoacetato de etilo.

Recientemente, se ha descrito que los complejos de cobre con ligandos de tipo tris(fosfino)borato son capaces de catalizar las reacciones de inserción C-H (Figura 9).⁶⁵ Estudios de difracción de rayos X demuestran que la geometría del centro activo es diferente a la de los complejos con ligandos Tp^x y como consecuencia la reactividad va a ser diferente. Sin embargo, se ha observado que hay una mayor densidad electrónica en el metal.

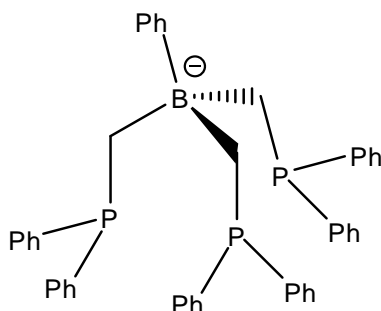


Figura 9. Estructura del ligando tris(fosfino)borato $[\text{PhB}(\text{CH}_2\text{PPh}_2)_3]$.

Quizá uno de los puntos débiles de estos catalizadores es que no se pueden reutilizar. Con el objetivo de desarrollar un sistema catalítico reutilizable se abordó la utilización de líquidos iónicos como medio de soporte para el catalizador. En este caso los catalizadores de cobre (I) que utilizaban ligandos Tp^x no resultaron adecuados ya que, debido a su carácter neutro, no se disolvían en los líquidos iónicos. A finales del siglo XX Reger y colaboradores habían desarrollado una nueva familia de ligandos trispirazolilmetano, los ligandos Tpm , que presentaban un átomo de carbono central en vez de boro en su estructura (Figura 10).⁶⁶

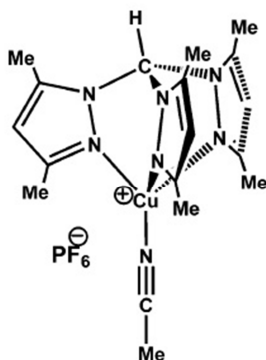
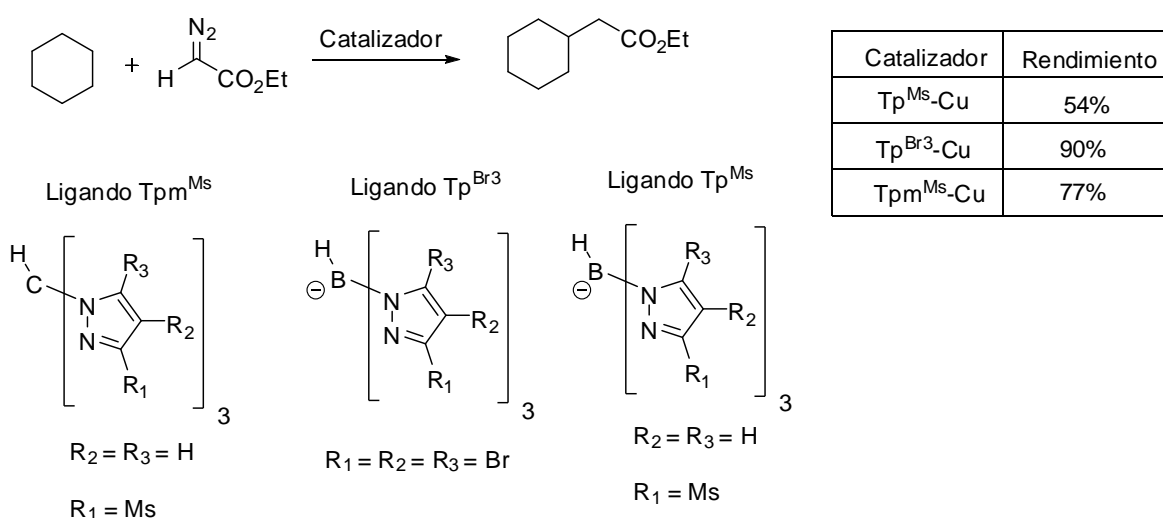


Figura 10. Estructura del complejo catalítico $[\text{Tpm}^*\text{-Cu}(\text{NCMe})] \text{PF}_6$.

Este cambio supone que los complejos de cobre van a presentar carga, y por tanto serán más solubles en el líquido iónico. No obstante, para el caso del ciclohexano la reacción alcanzó solo un 35% de rendimiento.⁶⁷ Nuevamente el principal problema era la baja nucleofilia de los enlaces C-H del ciclohexano que requerían de un electrófilo más eficaz. Con el fin de subsanar este problema, y basándose en la experiencia de los ligandos de tipo Tp^x , el grupo de P. Pérez desarrolló nuevos ligandos con grupos mesitilos con los que se logró mejorar el rendimiento hasta un 75% (Esquema 18). Además, estos ligandos también se mostraron eficaces frente a los alcanos acíclicos aunque con valores moderados de rendimiento que pudieron ser recuperados varios ciclos.⁶⁸

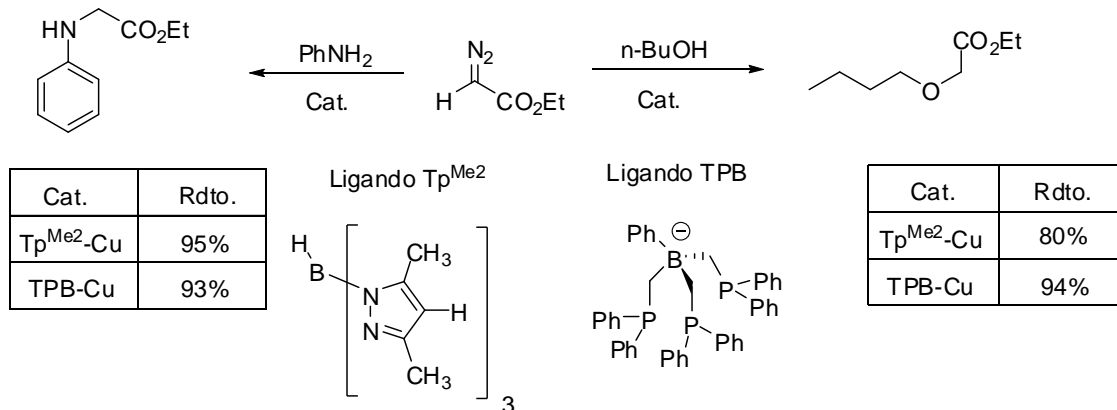


Esquema 18. Inserción de diazoacetato de etilo en ciclohexano catalizada por complejos de Cu en líquidos iónicos.

Los ligandos análogos con piridinas en vez de pirazoles, han permitido obtener buenos resultados de rendimiento en inserciones en alcanos (hasta 56% en n-pentano), cicloalcanos (hasta 85% en ciclohexano) y éteres (hasta 93% en dietil éter).⁶⁹

Los catalizadores de cobre con ligandos de tipo trispirazolilborato (Tp^x) han mostrado también su eficacia en reacciones de inserción en enlaces Si-H de silanos,⁷⁰ en enlaces N-H de aminas y amidas,⁷¹ y enlaces O-H en alcoholes.⁷² Con los ligandos de tipo tris(fosfino)borato también se han descrito muy buenos resultados en las reacciones de inserción sobre enlaces O-H y N-H.⁶⁵ Los resultados obtenidos son similares a los de los complejos Tp^x (Esquema 19), y dado que son más fáciles de

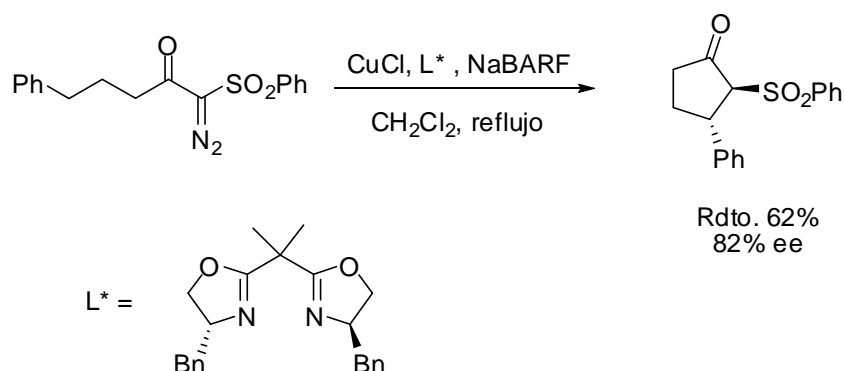
sintetizar, abren una alternativa a los ligandos Tp^X . Todavía requieren de ciertas modificaciones para que la densidad electrónica sobre el centro metálico sea menor pero su uso resulta prometedor.



Esquema 19. Comparación de los resultados con los dos ligandos.

Al contrario de lo que ocurría cuando la reacción tenía lugar en los enlaces C-H, los ligandos trispirazolilmetano, sí que dieron muy buenos resultados en el caso de la inserción O-H y N-H.⁶⁶

En la versión enantioselectiva se han descrito un número limitado de reacciones de inserción tanto intramoleculares (Esquema 20)⁷³ como intermoleculares.^{9,13} Se han probado diferentes tipos de ligandos a lo largo de estos años y de todos ellos los que mejores resultados han dado son los de tipo bisoxazolinico con simetría C_2 . El grupo de A. Maguire, llevó a cabo reacciones intramoleculares utilizando complejos bis(oxazolina)-cobre (Esquema 20).^{73f} Los resultados muestran una diversidad de rendimientos y enantioselectividades en función de los ligandos y sustituyentes del reactivo. Cabe destacar el papel crucial del NaBARF (Figura 11) que se añade a las reacciones sobre la enantioselectividad ya que en ausencia de la sal de sodio prácticamente no se produce enantioinducción.



Esquema 20. Reacción de inserción C-H intramolecular catalizada por cobre.^{73f}

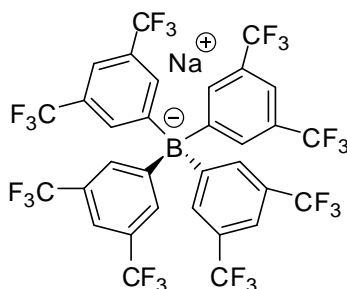
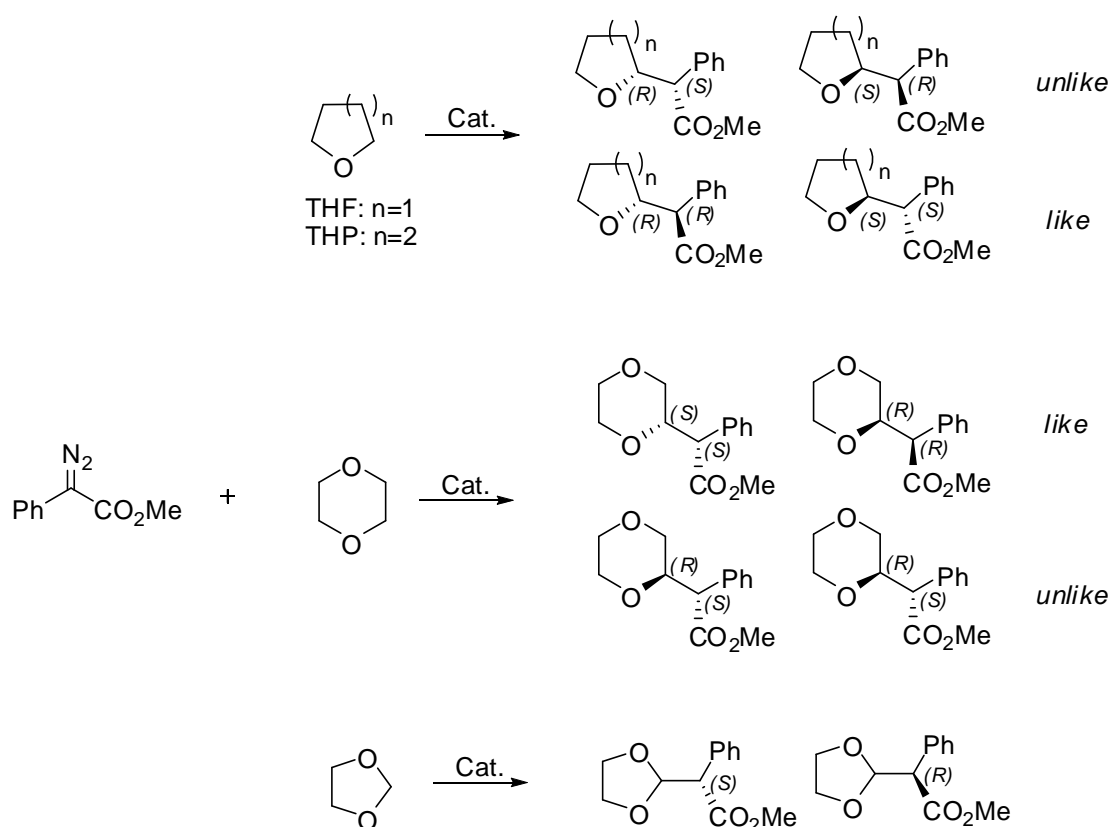


Figura 11. Estructura del NaBARF (tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato).

Durante las últimas dos décadas nuestro grupo de investigación ha trabajado con éxito con los complejos bis(oxazolina)-cobre tanto en su versión homogénea como en la heterogénea después de ser inmovilizados sobre soportes orgánicos e inorgánicos.^{10,11} Para el proceso de heterogenización no covalente se aprovecharon las interacciones electrostáticas entre el complejo, cargado positivamente, y el soporte, cargado negativamente.^{12,74} Se probaron diferentes tipos soportes inorgánicos y de todos ellos se decidió utilizar la Laponita, una arcilla sintética que presenta una estructura de capas que se deslaminada fácilmente aumentando de esta forma la superficie sobre la que se puede realizar la inmovilización de los complejos.⁷⁵ Inicialmente, estos catalizadores fueron probados con éxito en las reacciones de ciclopropanación y, dadas las similitudes de este proceso con las reacciones de inserción C-H, se decidió probarlos también en estas últimas. En el caso de las inserciones C-H la reacción test fue inicialmente la inserción entre THF y fenildiazoacetato de metilo (Esquema 21).



Esquema 21. Reacciones de inserción C-H de fenildiazoacetato de metilo en diferentes éteres: THF, THP, 1,4-dioxano y 1,3-dioxolano.

La reacción sobre el THF fue descrita con éxito por nuestro grupo usando complejos bis(oxazolina)-cobre tanto en fase homogénea como después de haber sido inmovilizados.⁹ En esta reacción se generan dos estereocentros, dando lugar a dos pares de enantiómeros, diastereómeros entre sí. Sobre esta base, se decidió continuar la investigación probando otro tipo de sustratos y así generalizar el procedimiento. De esta forma se ha conseguido realizar la inserción en enlaces C-H en otro tipo de éteres cíclicos: tetrahidropirano (THP), 1,4-dioxano y 1,3-dioxolano (Esquema 21).¹³

Los resultados en fase homogénea (Tabla 6) y en fase heterogénea (Tabla 7) mostraron una serie de tendencias claras. Cabe destacar el papel fundamental que juegan los ligandos de tipo bis(oxazolina) ya que, al tratarse de una reacción acelerada por ligando, su presencia consigue mejores resultados de rendimiento al mismo tiempo que se consigue enantioinducción.

Tabla 6. Resultados significativos obtenidos en la reacción de fenildiazacetato en fase homogénea.

Sustrato	Ligando	Rdto.	unlike/like	%ee(unlike)	%ee(like)
THF	Azabox (Ph)	85%	64/36	59%	55%
THP	Azabox (Ph)	43%	58/42	53%	48%
1,4-dioxano	Box (Ph)	10%	37/63	62%	71%
1,3-dioxolano ⁽¹⁾	-	-	-	-	-

(1) La reacción con 1,3-dioxolano no tiene lugar en fase homogénea produciéndose algún tipo de polimerización.

Desafortunadamente, no se puede extraer una regla general sobre la eficacia de los ligandos ya que influye mucho en la reactividad la estructura del sustrato. Al cambiar de THF a THP, o lo que es lo mismo, al variar el tamaño de ciclo de 5 a 6 miembros, se pudo observar una caída del 40% del rendimiento. Al introducir un átomo más de oxígeno en el ciclo de 5 miembros (1,3-dioxolano), se inhibió la reacción de inserción y se produjo una reacción de polimerización. Estos ejemplos pusieron de relevancia la enorme influencia de los sustratos sobre el transcurso de la reacción.

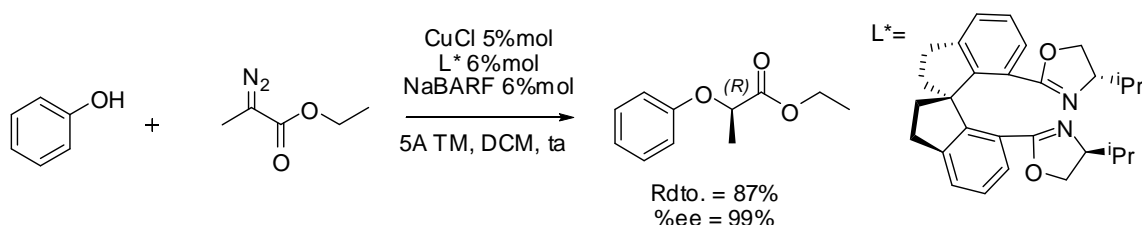
Al llevar a cabo la reacción en fase heterogénea se observó un incremento de los valores del rendimiento además de una variación considerable de la relación de diastereoselectividad lo que puso de manifiesto que la reacción tiene lugar en la superficie del sólido. Además se pueden obtener los productos con mayor enantioselectividad en muchos casos, y significativamente la inserción en 1,3-dioxolano tiene lugar, a diferencia de la reacción homogénea. Finalmente los catalizadores podían reutilizarse entre 2 y 5 veces.

Tabla 7. Resultados significativos de la reacción de inserción de fenildiazoacetato con los catalizadores inmovilizados en laponita.

Sustrato	Ligando	Rdto.	unlike/like	%eee(unlike)	%ee(like)
THF	Box (Ph)	66%	75/25	84%	39%
THP	Azabox (Ph)	77%	63/37	58%	60%
1,4-dioxano	Azabox ('Pr)	38%	30/70	30%	50%
1,3-dioxolano	Azabox('Pr)	76%	-	31%	-

Al contrario de lo descrito con Rh, en los últimos años se han alcanzado muy buenos resultados en inserciones enantioselectivas en enlaces C-H utilizando complejos de cobre pero con unas condiciones muy específicas y restringidas. En 2006, el grupo de Fu describió la reacción de inserción del enlace O-H en alcoholes, utilizando complejos de cobre-bisazaferroceno, siendo la primera vez que se describía

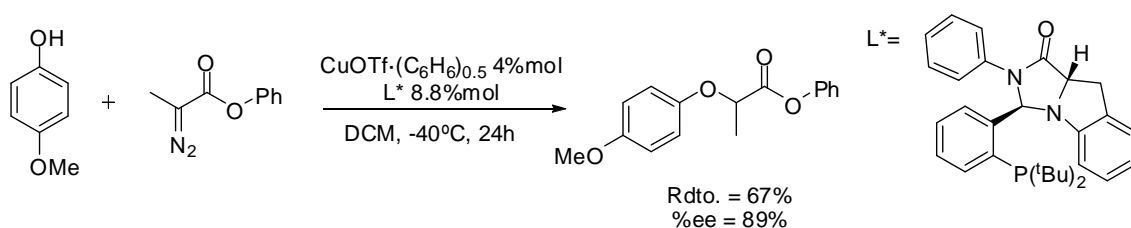
la reacción con excelentes valores de enantioselectividad.⁷⁶ El grupo de Zhou ha descrito la reacción sobre fenoles utilizando complejos quirales de tipo espirobis(oxazolina)-Cu (I) y BARF como auxiliar de la reacción (Esquema 22).⁷⁷ En un trabajo posterior, y usando los mismos procedimientos, el grupo Zhou describió la inserción en agua con excelentes valores de rendimiento y enantioselectividad.⁷⁸



Esquema 22. Reacción de inserción O-H llevada a cabo con ligandos de tipo espirobis(oxazolina).

Después de estos buenos resultados en alcoholes, Zhou y colaboradores han utilizado esta metodología en otro tipo de reacciones con alcoholes, tanto a nivel intramolecular, donde han logrado formar gran variedad de éteres cíclicos de diferente tamaño,⁷⁹ como a nivel intermolecular, con un nuevo tipo de diazocompuestos que contienen un grupo fosfonato.⁸⁰

Otro ligando que se ha mostrado efectivo es el desarrollado por Uozumi y colaboradores que ha demostrado ser muy eficaz para la reacción de inserción en O-H fenólicos (Esquema 23).⁸¹



Esquema 23. Reacción de inserción O-H utilizando un ligando quiral de tipo fosfina.

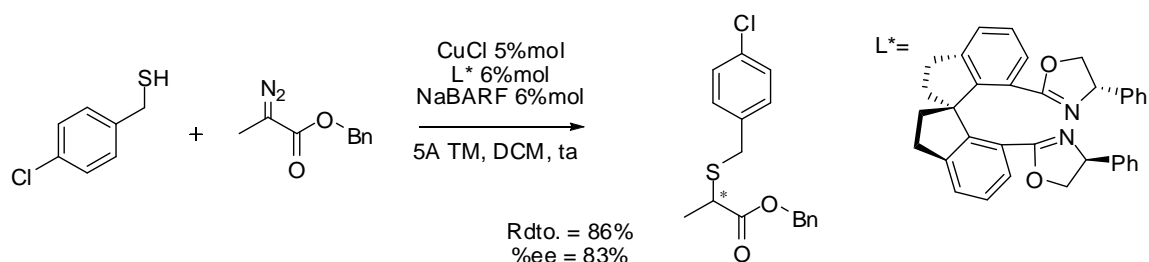
Para explicar el diferente comportamiento de los catalizadores de Rh y Cu en las inserciones enantioselectivas en enlaces O-H el grupo de Zhou llevó a cabo un estudio teórico.⁸² Concluyeron que una posible explicación era que los complejos de rodio no tenían suficiente afinidad con los intermedios de tipo iluro, que se generan en las reacciones de inserción OH, como para fijar los estereocentros en el entorno del metal.

La reacción de inserción N-H también fue descrita por Fu⁸³ y Zhou.⁸⁴ Ambos grupos de investigación utilizaron el mismo tipo de complejos catalíticos que habían utilizado para el caso de los enlaces O-H, complejos de cobre-bisazaferroceno y complejos de cobre-espirobis(oxazolina) respectivamente. Hasta entonces solo se había descrito la reacción con resultados bajos de enantioselectividad (inferiores al 30%ee) y rendimientos variables (alcanzándose en un par de casos valores superiores al 80% pero con muy malas enantioselectividades). En este estudio se utilizaron catalizadores de cobre unidos a ligandos de tipo bis(oxazolina) y ligandos tipo salen.⁸⁵

Resulta interesante destacar que en los estudios de Zhou el fenildiazoacetato de metilo condujo a malos resultados de enantioselectividad, mientras que con el 2-diazopropionato de etilo los resultados fueron excelentes. Por el contrario, la metodología de Fu llevó a obtener la inserción con el fenildiazoacetato de metilo con excelentes resultados de enantioselectividad. Con el resto de diazocompuestos no se ha conseguido alcanzar buenos resultados lo que demuestra la sensibilidad de este tipo de reacciones a pequeños cambios del ligando o del reactivo, siendo en muchos casos difícil explicar las diferencias de los resultados. En un reciente estudio sobre el mecanismo y la estructura de los catalizadores en las reacciones de inserción N-H demostraron como la geometría que adoptan los ligandos de tipo spirobox, formándose una estructura donde intervienen dos unidades Cu-L*, permite inducir quiralidad en los productos de manera muy eficiente.⁸⁶

En el año 2010, el grupo de Feng demostró la capacidad del cobre para catalizar la reacción de inserción sobre diferentes tipos de anilinas haciendo uso de ligandos de tipo binol.⁸⁷ Resulta interesante que en este caso hay grupos hidroxilo en la estructura del ligando y no reaccionan con los diazocompuestos.

En el caso de los enlaces S-H los resultados descritos son muy escasos. Nuevamente los catalizadores de Zhou han dado lugar a los mejores resultados descritos hasta la fecha (Esquema 24).⁸⁸



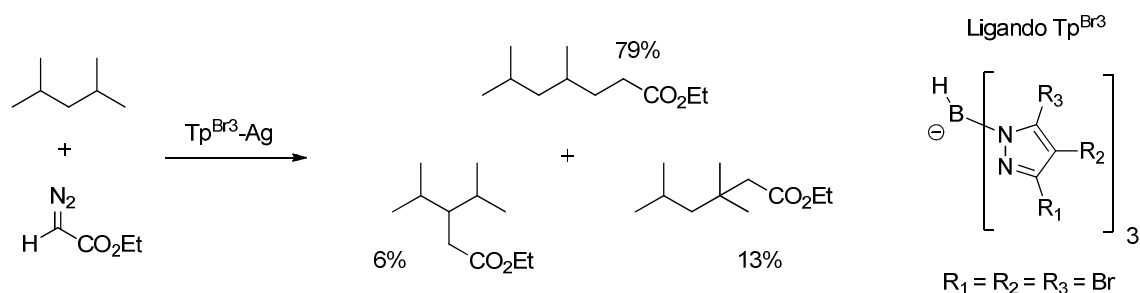
Esquema 24. Reacción de inserción S-H catalizada por complejos de cobre.

Este mismo tipo de ligandos ha mostrado su eficacia en las reacciones de inserción en enlaces Si-H⁸⁹ obteniéndose valores del 99%ee y rendimientos superiores al 90% para diferentes diazocompuestos y diferentes silanos.

2.3 CATALIZADORES DE OTROS METALES

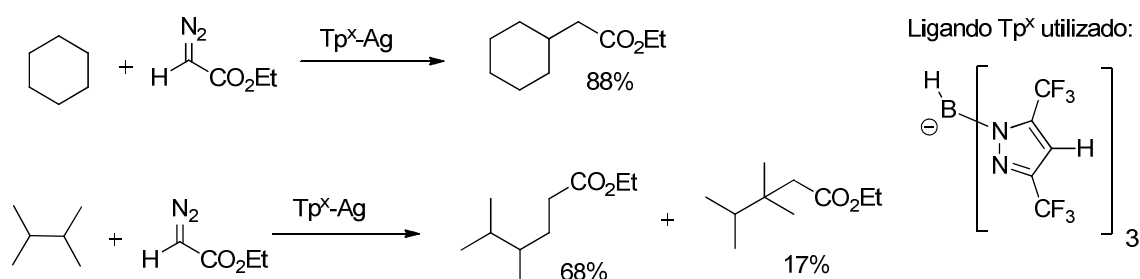
A pesar de que la mayor parte de los trabajos descritos utilizan cobre o rodio, existen otros ejemplos en la bibliografía donde otro tipo de metales han logrado llevar a cabo las reacciones de inserción C-H utilizando carbenos provenientes de diazocompuestos.

De los trabajos con complejos trispirazolilborato-cobre (Tp^x-Cu) que han sido descrito en la bibliografía se puede concluir que los mejores resultados se obtienen cuando el metal está unido a ligandos con bajo carácter donador y el centro metálico tiene una densidad electrónica menor.⁹⁰ Los complejos Tp^x-Ag presentan una menor densidad en el centro metálico lo que les convierte en unos excelentes candidatos para las reacciones de inserción C-H. Los catalizadores Tp^{Br3}-Ag demostraron ser muy activos en las reacciones de inserción, siendo capaces de catalizar la reacción de inserción en enlaces C-H de carbonos primarios sin activar (con rendimientos desde el 25%, hasta el 79% en el caso del 2,4-dimetilpentano).⁹¹ Se observó, que al igual que pasaba con los catalizadores de cobre, los efectos electrónicos predominaban sobre los estéricos. (Esquema 25).



Esquema 25. Reacción de inserción C-H sobre 2,4-dimetilpentano catalizada por $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{-Ag}$.

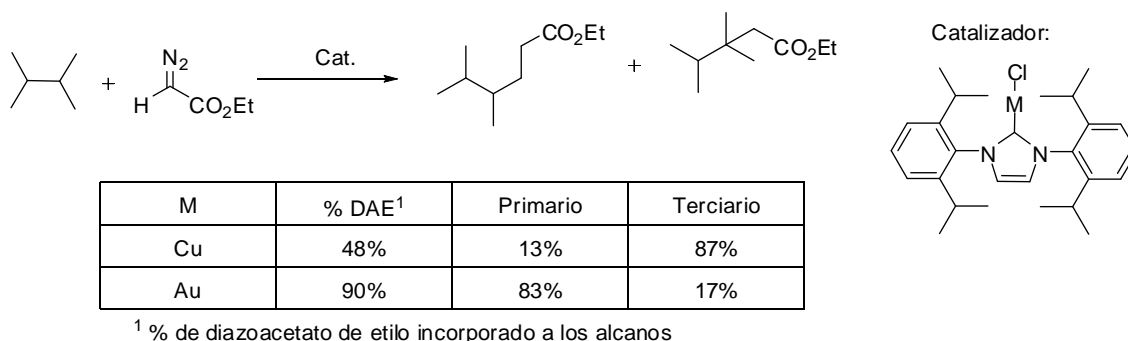
Hasta esa fecha solo había un par de artículos que habían utilizado plata como catalizador en las reacciones de inserción C-H. El primero se trataba de una reacción intramolecular,⁹² y en el otro, del grupo de Dias,⁹³ se utilizaba un catalizador de tipo Tp^x con sustituyentes $-\text{CF}_3$ en las posiciones 3 y 5 del anillo que era capaz de llevar a cabo la reacción de inserción en enlaces C-H de carbonos primarios, aunque solo fue detectable en un trabajo posterior.⁹⁴ Este catalizador daba buenos resultados para la reacción en diferentes tipos de cicloalcanos y alcanos lineales (Esquema 26). Sin embargo, en la inserción en éteres se obtenían rendimientos muy bajos (THF o THP) o incluso nulos en otros (1,3-dioxolano y 1,4-dioxano). La explicación que se proponía es que estos éteres se coordinaban a la plata y evitaban que la reacción tuviera lugar.



Esquema 26. Reacciones de inserción C-H catalizadas por los complejos $\text{Tp}^x\text{-Ag}$.

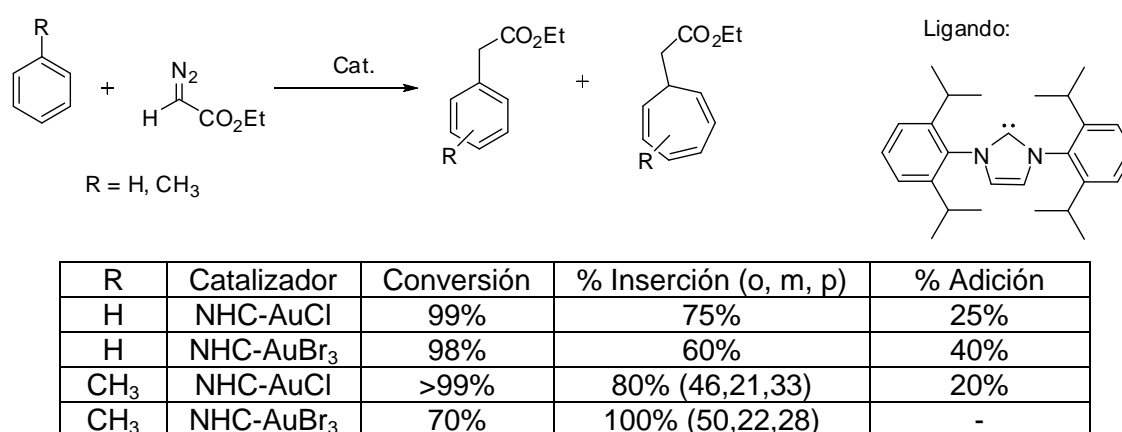
En el año 2005, el grupo de P. Pérez describió por primera vez reacciones de inserción C-H utilizando catalizadores de tipo NHC-Au (NHC = carbeno N-heterociclo).⁹⁵ Este tipo de ligandos habían sido probados con éxito un año antes utilizando cobre como metal sobre sustratos aromáticos, alcanos, aminas y alcoholes.⁹⁶ Cuando se compararon los resultados, se descubrió que la actividad de los complejos de oro en las reacciones con alcanos era complementaria a la del cobre, alcanzándose muy buenos valores de regioselectividad hacia los carbonos primarios (Tabla 8).⁹⁷

Tabla 8. Reacción de inserción C-H en carbonos primarios con catalizadores NHC-MCl.



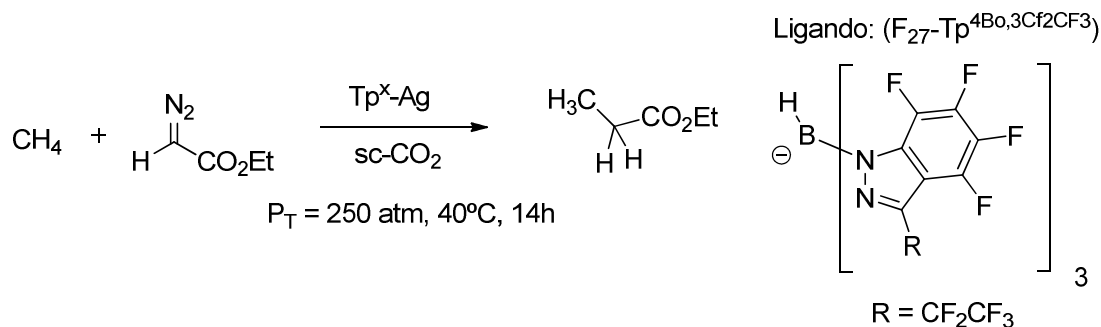
Cuando reaccionan sustratos aromáticos, los enlaces en posición bencílica no son los únicos enlaces C-H que pueden ser funcionalizados. Los enlaces C_{sp^2} -H suponen un campo interesante sobre el que trabajar y son pocos los ejemplos de sustratos que han reaccionado con esta metodología. Esta reacción se logró llevar a cabo con los catalizadores NHC-Au(I), formándose mezclas con los productos de expansión del anillo.⁹⁵ Con posteriores modificaciones de los catalizadores, se han logrado obtener los productos de inserción en enlaces C_{sp^2} -H de manera selectiva en ausencia del producto de expansión del anillo. Se ha observado que los catalizadores con Au(III) presentan una mayor selectividad hacia la inserción que los análogos con Au(I), tanto para benceno como para anillos sustituidos con grupos alquilo (Tabla 9).⁹⁸

Tabla 9. Comparación de los resultados obtenidos con catalizadores de Au (I) y Au (III)



Pero sin duda alguna, el resultado más relevante de todos los obtenidos por este tipo de catalizadores, es el presentado en el 2011 en el cual se lograba que la

reacción tuviera lugar utilizando metano como sustrato (Esquema 27) que presenta el enlaces C-H de todos.⁹⁹



Esquema 27. Reacción de inserción C-H en metano.

Recientemente se ha descrito por primera vez la reacción de inserción en enlaces Si-H utilizando catalizadores de plata.¹⁰⁰ Los catalizadores $[\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Ag}]_2$ han sido capaces de transferir carbenos en diferentes tipos de sustratos (trietilsilano, trifenilsilano, etc) con rendimientos que van de moderados a muy buenos (hasta un 84% de rendimiento). Como conclusión general parece que la reactividad se ve fuertemente influenciada por factores estéricos.

Katsuki y colaboradores han descrito el primer ejemplo de reacción intermolecular enantioselectiva utilizando complejos de iridio con ligandos de tipo salen (Figura 12).¹⁰¹ En este trabajo se lleva a cabo la reacción de inserción en THF llegando a alcanzar rendimientos de hasta el 82% y enantioselectividades de hasta el 98% ee en función del diazocompuesto utilizado. Además, esta metodología también demostró ser eficaz para enlaces C-H situados en posiciones alílicas como en el caso del 1,4-ciclohexadieno.

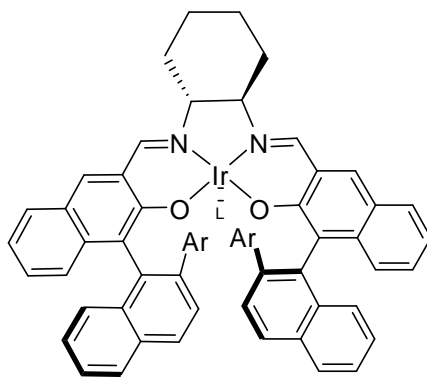
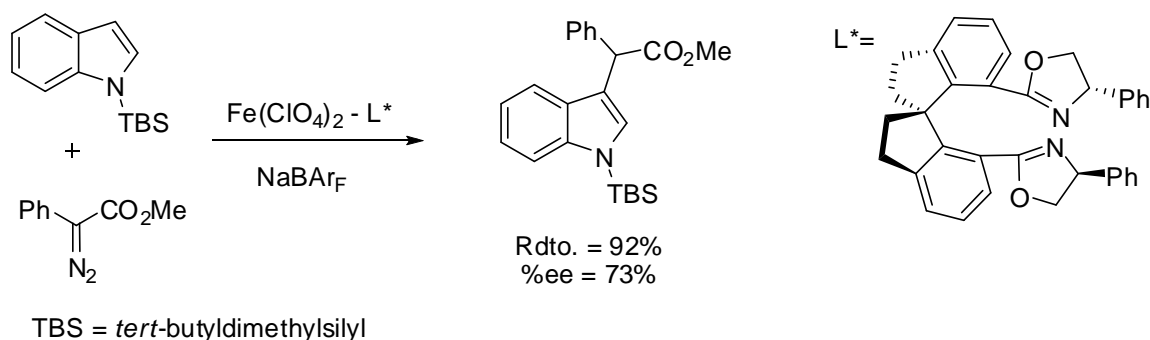


Figura 12. Estructura del catalizador de Iridio con un ligando de tipo salen.

Cabe destacar que en el año 2011 se describió por primera vez la inserción en alcoholes utilizando catalizadores de indio(III).¹⁰² En este caso, se han descrito valores superiores al 90% de rendimiento para muchos tipos de alcoholes. A pesar de que todavía no se ha descrito la reacción en su versión enantioselectiva, el indio ha demostrado ser un metal muy efectivo ya que no se observan reacciones laterales, ni de ciclopropanación ni de dimerización, como es común con otros metales.

Otro metal que ha demostrado ser activo es el hierro. Los complejos de tipo porfirina-hierro(III) han sido capaces de catalizar la reacción de inserción C-H en diferentes sustratos con buenos resultados.¹⁰³ En el año 2011 Zhou y colaboradores lograron llevar a cabo reacciones de inserción C-H utilizando diferentes sales de Fe(II) y Fe(III) con un buen rendimiento.¹⁰⁴ La versión asimétrica se consiguió haciendo uso de ligandos de tipo espirobis(oxazolina) (Esquema 28). Además, cabe destacar que esta metodología fue eficaz para indoles sustituidos en diferentes posiciones.



Esquema 28. Reacción de inserción sobre el indol, protegido en el N-H, utilizando complejos de hierro como catalizador.

Recientemente, Zhou y colaboradores han logrado catalizar la reacción de inserción O-H utilizando complejos de Fe(II) con ligandos espirobis(oxazolina) llevando a cabo la reacción en alcoholes y en agua con rendimientos superiores al 90% y enantioselectividades de hasta el 99%.¹⁰⁵

2.4 OBJETIVOS

Una vez comprobada la eficacia de los catalizadores de Cu con ligandos bisoxazolínicos en la reacción de inserción en éteres, en esta tesis nos planteamos ir más allá y probar la metodología en otro tipo de sustratos mucho menos reactivos, los bencílicos, algunos de los cuales presentan bastante interés como intermedios de síntesis de fármacos.

En el momento de plantear esta tesis había muy pocos ejemplos de reacciones asimétricas de inserción C-H sobre posiciones bencílicas y todos ellos habían sido descritos con catalizadores de rodio. La ausencia de reacciones catalizadas con cobre supone un reto para la metodología que había sido puesta a punto por nuestro grupo de investigación.

En vista de los resultados de la bibliografía a la hora de llevar a cabo las reacciones de inserción C-H en posiciones bencílicas, resulta difícil generalizar que diazocompuestos van a tener una mejor actividad y que sustratos funcionarán mejor. Dada la mayor accesibilidad y la experiencia previa en las reacciones con éteres se decidió comenzar este trabajo con fenildiazoacetato de metilo como fuente de los carbenos y sustratos simples, etilbenceno y cumeno. La sustitución del anillo aromático juega un papel clave en estas reacciones así que se estudiará su efecto sobre la reacción para comparar con resultados obtenidos con catalizadores de rodio.

Además se planteó la posibilidad de probar otra serie de metodologías utilizando la reacción de inserción en THF como reacción test. A lo largo de este capítulo se han descrito algunos ejemplos donde aditivos quirales actuaban como inductores de la quiralidad (por ej. quinina).⁴⁹ En la bibliografía hay publicadas reacciones catalizadas por cationes que presentan quiralidad en su estructura. Se trata de reacciones en las que se forma carga negativa durante su transcurso.¹⁰⁶ Durante los últimos años se han desarrollado una serie de aniones quirales que han sido probados con éxito en reacciones donde se forma una carga positiva a lo largo del mecanismo.¹⁰⁷ Basándonos en eso, y teniendo en cuenta el carácter positivo de los carbenos que se forman a lo largo del mecanismo de inserción C-H, decidimos probar una serie de aniones quirales desarrollados en colaboración con el grupo de W. Leitner. En el momento de escribir esta tesis no se conoce de la existencia de ningún tipo de estrategia similar aplicada a las reacciones de inserción C-H.

CAPÍTULO 3: REACCIONES DE INSERCIÓN EN THF

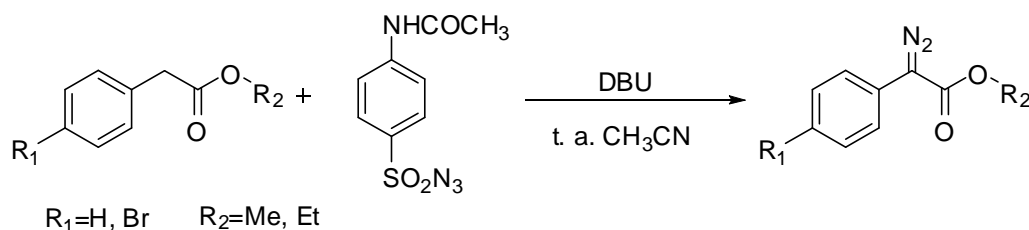
3.1 INTRODUCCIÓN

La reacción de inserción de fenildiazoacetato de metilo en THF había sido utilizada en nuestro laboratorio como test para el ensayo de catalizadores de cobre tanto homogéneos como heterogéneos. Por ello se planteó su aplicación a nuevas metodologías.

Dentro de una colaboración con el grupo del profesor Walter Leitner (RWTH Aachen University), se va a evaluar la influencia de los aniones quirales sobre las reacciones de inserción de carbenos en fase homogénea.

3.2 SÍNTESIS DE DIAZOCOMPUESTOS Y REACCIONES LATERALES

Para la síntesis de los arildiazoacetatos (fenildiazoacetato de metilo y 4-bromofenildiazoacetato de etilo) se ha seguido un procedimiento descrito en la bibliografía.^{25,108} Se parte del arilacetato correspondiente y se le hace reaccionar con azida de 4-acetamidobenzenosulfonilo para obtener el diazocompuesto en una sola etapa (Esquema 29).



Esquema 29. Síntesis de los arildiazoacetatos utilizados.

El fenildiazoacetato de metilo, en forma de aceite naranja se purifica por cromatografía en columna con un rendimiento cercano al 60%. El producto es bastante estable y puede ser almacenado en la nevera bajo atmósfera de argón durante varios meses sin que se descomponga.

Para la síntesis del 4-bromofenildiazoacetato de etilo se ha utilizado el éster de etilo ya que es el disponible comercialmente. La principal diferencia es que en este caso el producto obtenido es un sólido de color naranja con punto de fusión ligeramente superior a la temperatura ambiente. El rendimiento global de la reacción es de alrededor del 65%.

La conversión de los diazocompuestos en las reacciones de inserción C-H utilizando los catalizadores de cobre es completa (salvo que se indique lo contrario). No obstante eso no quiere decir que todo el diazocompuesto reaccione de la manera deseada ya que existen una serie de reacciones laterales que reducen la quimioselectividad de la reacción. Es por ello que a lo largo de este trabajo siempre que se hable de rendimiento se referirá a quimioselectividad.

Durante este trabajo se han detectado diferentes subproductos, uno de los principales es el que se obtiene del acoplamiento cruzado de dos moléculas de diazocompuesto para formar un alqueno tetrasustituido (Figura 13). Se pueden formar dos productos, el isómero *E* y el isómero *Z*. En este caso parece indicar que una vez

se forma el carbeno, este reacciona con otra molécula de diazocompuesto para formar la olefina.

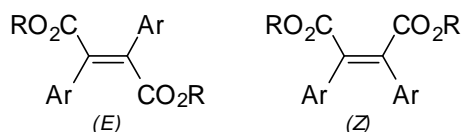


Figura 13. Estructura de los alquenos obtenidos por la condensación cruzada de dos moléculas de diazocompuesto.

Al producirse esta reacción puede ocurrir que el grupo diazo no se rompa y que no se libere la segunda molécula de N₂. De esta forma se pueden formar un nuevo subproducto, el 2,2'-azino-di-2-arilacetato de alquilo (Figura 14). Este subproducto también ha sido detectado por Davies en las reacciones de inserción catalizadas por complejos de rodio. En el caso del rodio se ha propuesto que la azina se forma por reacción del carbeno de rodio con el diazocompuesto libre, mientras que el alqueno se forma cuando reaccionan entre sí dos carbenos de rodio.²⁵

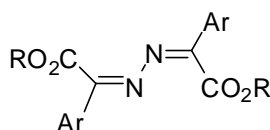


Figura 14. Estructura de la cetoazina obtenida como subproducto de la reacción.

En el caso del cobre se procedió a realizar un estudio para determinar si el mecanismo era el mismo propuesto por Davies. Si la reacción tiene lugar en un solo centro metálico, el carbenoide de cobre reaccionaría directamente con otra molécula de diazocompuesto para después producirse la eliminación de nitrógeno. Por el contrario, si la reacción se produce entre dos carbenoides sería necesaria la presencia de otro centro metálico.

En las reacciones de inserción se ha observado que cuando se utilizan catalizadores heterogéneos la dimerización es casi inexistente en la reacción entre THF y fenildiazoacetato de metilo. Este hecho iría en consonancia con el segundo de los mecanismos donde intervienen dos átomos de cobre. En el caso de los catalizadores homogéneos, las moléculas de catalizador se mueven libremente en disolución mientras que en el caso de los catalizadores heterogéneos éstas permanecen ancladas a la superficie. Por tanto, en el caso de los catalizadores heterogéneos, solo se podría producir la dimerización cuando hubiera dos centros

catalíticos suficientemente próximos y consecuentemente la gran mayoría de los centros catalíticos no podrían llevar a cabo esta reacción.

Para tratar de demostrar esta hipótesis se llevaron a cabo dos experimentos en condiciones análogas. En el primero de ellos se adicionó el diazocompuesto diluido en 10 mL de disolvente de manera lenta (en 4h). En el segundo experimento se hizo adicionando completamente el diazocompuesto, diluido en 10 mL, al principio de la reacción. El resto de variables de ambas reacciones permanecieron constantes: mismo disolvente, mismo catalizador y misma temperatura.

Se observa que cuando se añade el diazocompuesto directamente al principio de la reacción se produce una caída importante del rendimiento hacia los productos de inserción y un fuerte incremento de la dimerización. Si tenemos en cuenta que el catalizador heterogéneo presenta una importante dispersión de los centros del cobre parece difícil explicar este fuerte incremento. Además aunque se encontraran cerca es difícil que se alcance la geometría adecuada para que tenga lugar la dimerización entre dos carbenos ya que los complejos de cobre están inmovilizados en la superficie. Por tanto, parece que en el caso del cobre la reacción de dimerización tiene lugar entre un carbeno y una molécula de diazocompuesto en un solo centro catalítico.

Además de los enlaces C-H, pueden reaccionar con los carbenos los enlaces X-H (X=O ó N). La reacción con los enlaces X-H tiene una cinética mucho más rápida de manera que a pesar de que la concentración de las moléculas que presenten estos enlaces sea pequeña su influencia en el resultado de la reacción es muy importante. Teniendo esto en cuenta, es fundamental que durante todo el proceso se trabaje en condiciones anhidras con el fin de evitar la presencia de agua, que reacciona con el carbeno para formar un alcohol (Figura 15).

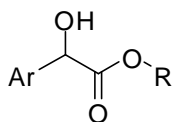
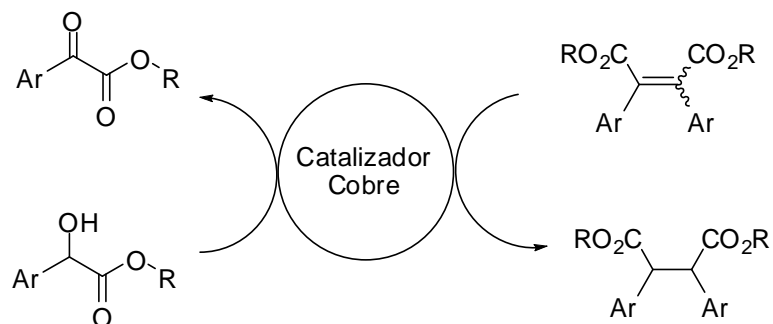


Figura 15. Estructura del producto de inserción en agua.

También se ha observado que en algunas ocasiones se produce una reacción de transferencia de hidrógeno. El producto de inserción en agua se deshidrogena para formar la cetona correspondiente y el alqueno se hidrogena (Esquema 30). Se han

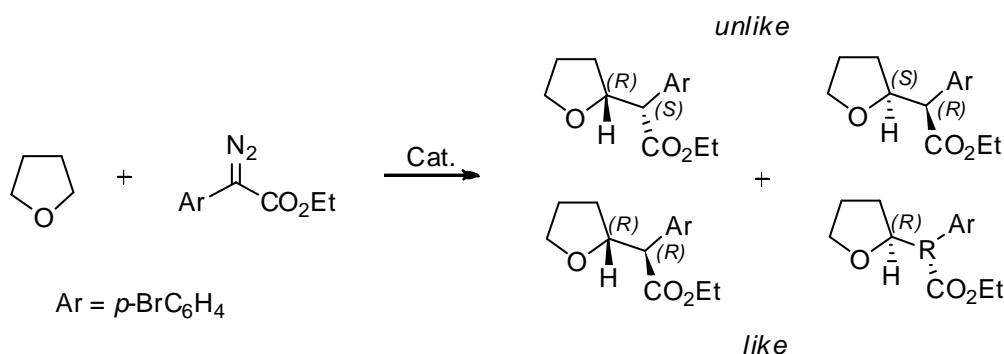
hecho intentos de reproducir esta reacción de transferencia de hidrógeno pero no se ha descubierto porque solo ocurre en algunos casos no siendo un proceso general.



Esquema 30. Reacciones acopladas de transferencia de hidrógeno.

3.3 PUESTA A PUNTO DEL MÉTODO DE ANÁLISIS

En el caso de la reacción entre 4-bromofenildiazoacetato y THF (Esquema 31) fue preciso poner a punto las condiciones de análisis. El primer paso fue la obtención de las mezclas racémicas de ambas parejas de enantiómeros: *like* y *unlike*. Los catalizadores de rodio han demostrado dar buenos resultados en esta reacción tal y como se ha visto a lo largo de los antecedentes y es por ello que se decidió llevar a cabo la reacción utilizando acetato de rodio ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$) como catalizador. El diazocompuesto se añadió lentamente al matraz de reacción y una vez terminada la adición se tomó una alícuota y se analizó por cromatografía de gases para comprobar que el diazocompuesto había reaccionado completamente.



Esquema 31. Reacción de inserción C-H en THF utilizando 4-bromofenildiazoacetato de etilo como precursor del carbeno.

El siguiente paso fue aislar los productos de la reacción mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y hexano/acetato de etilo (9:1) como eluyente.

La asignación de los productos como *like* y *unlike* se pudo realizar basándose en los espectros descritos en la bibliografía por el grupo de Davies^{23,25} y por nuestro grupo.^{9,13,109} Davies llevó a cabo un estudio acerca de la relación entre la configuración relativa de los productos obtenidos en la reacción de inserción C-H utilizando arildiazoacetatos como precursores del carbeno y las señales de los protones en RMN,¹¹⁰ que pudo ser comprobado también por nuestro grupo.¹³ Se puede observar como las constantes de acoplamiento de los protones que se encuentran en el carbono que ha sido identificado como α son muy altas. En el caso de los productos *unlike* 8,6 Hz y en el caso de los productos *like* 9,6 Hz confirmando que la conformación antiperiplanar es la mayoritaria.

La geometría de la conformación mayoritaria de los productos implica que los protones adyacentes al carbono sobre el cual tiene lugar la reacción van a sufrir un apantallamiento o desapantallamiento, según sea el caso, debido a las nubes electrónicas de los anillos aromáticos. En función de la configuración relativa de la molécula, sufrirán un efecto u otro, lo que implicará una disminución o un aumento, respectivamente, de los desplazamientos químicos de dichos protones (Figuras 16). Este efecto ha sido confirmado para el 4-bromofenildiazoacetato de metilo y el fenildiazoacetato de metilo lo que nos proporciona una excelente herramienta para poder determinar la diastereoselectividad mediante la técnica de ^1H -RMN.

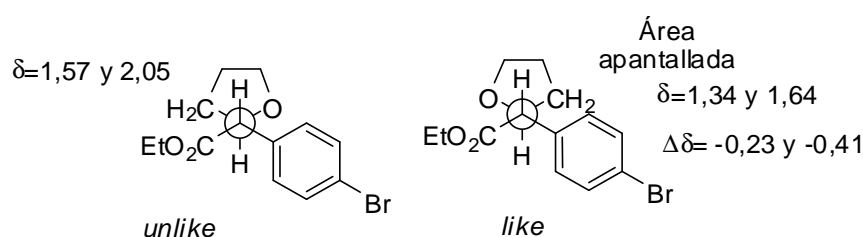


Figura 16. Proyecciones de Newmann de los productos de la reacción de inserción C-H en THF utilizando 4-bromofenildiazoacetato de etilo.

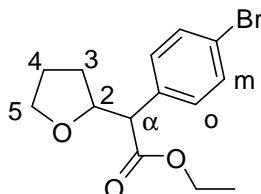


Figura 17. Estructura del producto de la reacción con identificación de los protones.

Unlike-4-bromofenil(tetrahidrofuran-2-il)acetato de etilo:

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,38 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, Hm), 7,19 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, Ho), 4,33 (dt, 1H, $J = 7,2$ Hz, $J = 8,6$ Hz, H2), 4,06 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2}$ -Me), 3,73 (dt, 1H, $J = 6,8$ Hz, $J = 8,4$ Hz, H5), 3,65 (dt, 1H, $J = 6,8$ Hz, $J = 8,4$ Hz, H5'), 3,47 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, H α), 2,05 (m, 1H, H3), 1,81 (m, 2H, H4), 1,57 (m, 1H, H3'), 1,15 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_2 - $\underline{\text{CH}_3}$).

Like-4-bromofenil(tetrahidrofuran-2-il)acetato de etilo:

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,37 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, Hm), 7,09 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, Ho), 4,39 (dt, 1H, $J = 7,2$ Hz, $J = 9,6$ Hz, H2), 4,09 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2}$ -Me), 3,83 (dt, 1H, $J = 6,8$ Hz, $J = 8,4$ Hz, H5), 3,76 (dt, 1H, $J = 6,8$ Hz, $J = 8,4$ Hz, H5'), 3,4 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H α), 1,77 (m, 2H, H4), 1,64 (m, 1H, H3), 1,34 (m, 1H, H3'), 1,15 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_2 - $\underline{\text{CH}_3}$).

Se puede observar que tal y como cabía esperar los protones del carbono 3 presentan diferencias de desplazamiento ($\Delta\delta = -0,41$ y $-0,23$). Por lo tanto, se pueden asignar inequívocamente las señales de los productos *like* y *unlike*, siendo estos últimos los que presentan un mayor desplazamiento químico al no estar sometidos a ningún tipo de apantallamiento.

Para determinar el rendimiento se decidió utilizar un patrón interno y la cromatografía de gases como método de análisis. De esta forma se puede determinar directamente en el crudo de reacción y así comparar la actividad de los diferentes catalizadores sin otra manipulación. A la hora de la elección del patrón interno hay una serie de parámetros que han de ser tenidos en cuenta:

- El patrón interno debe permanecer sin reaccionar a lo largo de todo el proceso de la reacción.
- Ha de ser un compuesto que no sea volátil y cuyo punto de ebullición sea muy superior a la temperatura de trabajo para evitar que se evapore durante el proceso.
- La señal que se obtenga en cromatografía de gases no debe solaparse con la señal de ningún otro compuesto.

Finalmente, tras considerar esto, se eligió como patrón interno al n-decano ya que cumple todos los requisitos que se han expuesto. Seguidamente, se procedió a elaborar una recta de calibrado para la determinación del rendimiento en 4-bromofenil(tetrahidrofuran-2-il)acetato de etilo. Para ello se prepararon una serie de disoluciones con diferente concentración relativa entre producto y patrón interno.

El equipo y las condiciones de trabajo que se han utilizado son las siguientes:

- ❖ Cromatógrafo: Agilent 6890 con detector de ionización de llama
- ❖ Columna: HP-5 (30 m x 0,32 mm x 0,25 μ m)
- ❖ Temperatura del detector: 230°C
- ❖ Temperatura del inyector: 250°C
- ❖ Gas portador: Helio
- ❖ Presión de cabeza de columna: 20 p. s. i.
- ❖ Programa de temperatura: 100°C (3 min); 15°C/min hasta 200°C (10 min); 30°C/min hasta 250°C (10 min)

Con estas condiciones de trabajo se identificaron los siguientes picos correspondientes a reactivos, productos y patrón interno:

- $t_r = 1,1$ min, decano (patrón interno)
- $t_r = 7,7$ min, 4-bromofenildiazoacetato de etilo
- $t_r = 10,1$ min, productos de inserción

Al no haber sido posible la separación de los diastereómeros por cromatografía de gases, para la determinación de la diastereoselectividad se va a emplear ^1H -RMN. Se utilizarán las señales del protón unido al carbono α que es un doblete (3.40 ppm en el caso de los productos *like* y 3.47 ppm para los productos *unlike*) y salen en una zona despejada del espectro del crudo de reacción donde pueden ser fácilmente identificables.

La determinación de los excesos enantioméricos se realizó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con un detector UV-Visible.

Se probaron diferentes columnas y condiciones hasta que se logró una separación adecuada de los 4 productos (dos pares de enantiómeros) de la reacción. Las condiciones que se seleccionaron fueron las siguientes:

- ✓ Columna: Chiralcel IC 0,46 cm x 25 cm.
- ✓ Flujo: 1 ml/min.
- ✓ Composición: Hexano 99,5 – Isopropanol 0,5.
- ✓ $\lambda = 210$ nm.
- ✓ Tiempos de elución: 24,5 min and 37,9 min (*unlike*)
43,6 min and 45,2 min (*like*)

Si bien ha sido descrita la configuración absoluta de una reacción similar donde el producto solo se diferencia en el alquilo del éster²⁵ (un metilo en el producto de la bibliografía y un etilo en nuestro caso), no podemos asegurar con total certeza que el orden de elución de los productos en el HPLC sea el mismo, por lo que no se puede asignar su configuración absoluta.

3.4 CATALIZADORES BASADOS EN LIGANDOS BIS(OXAZOLINA)

3.4.1 Ligandos de tipo bis(oxazolina) utilizados en este trabajo

A lo largo de este trabajo se van a utilizar los ligandos de tipo bis(oxazolina) y ligandos de tipo azabis(oxazolina) (Figura 18). Dentro de esta amplia familia de ligandos se han elegido el 2,2'-isopropiliden-bis[(4*S*)-4-fenil-4,5-dihidrooxazol] que abreviaremos como Box(Ph), el 2,2'-isopropiliden-bis[(4*S*)-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol] abreviado como (Box(ⁱPr)), el 2,2'-metilimino-bis[(4*S*)-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol] abreviado como (Azabox(ⁱPr)) y el 2,2'-metilimino-bis[(4*S*)-4-*tert*-butil-4,5-dihidrooxazol] abreviado como (Azabox (^tBu)).

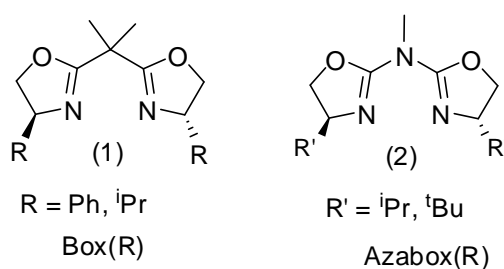
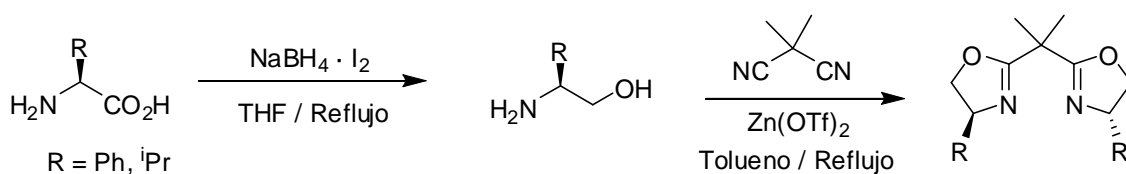


Figura 18. Estructura de los ligandos de tipo bis(oxazolina) y azabis(oxazolina).

3.4.2 Síntesis de los ligandos de tipo bis(oxazolina)

La síntesis de estos ligandos ha sido llevada a cabo siguiendo un procedimiento puesto a punto en nuestro laboratorio (Esquema 32).¹¹¹ Para la síntesis de estos ligandos se parte del correspondiente aminoácido y se procede a una reducción del mismo para obtener el aminoalcohol. Para esta reacción se utiliza una mezcla de borohidruro de sodio y yodo. De esta manera se consigue que la reacción se produzca con un rendimiento prácticamente cuantitativo y sin que la estereoquímica del compuesto se vea afectada.



Esquema 32. Síntesis de la bis(oxazolina) de fenilo (4*S*) y la de isopropilo (4*S*).

En el caso del valinol, el aminoalcohol se purifica por destilación a vacío en un horno de bolas y en el caso del fenilglicinol se purifica por cristalización. El paso siguiente es la reacción de formación de ambas oxazolinas en un solo paso. Para la reacción de ciclación se utiliza dimetilmalononitrilo y triflato de zinc en cantidades estequiométricas. Estudios previos en el grupo han puesto de relevancia la importancia de la naturaleza de la sal de zinc y la necesidad de su empleo en cantidades estequiométricas ya que en cantidades catalíticas se obtiene únicamente la monooxazolina.¹¹²

3.4.3 Inmovilización de los complejos bis(oxazolina)-cobre

Como ya se ha comentado en los antecedentes, en nuestro grupo de investigación se han obtenido buenos resultados con catalizadores inmovilizados utilizando laponita como soporte para complejos bis(oxazolina)-cobre.⁶ La laponita es una arcilla sintética formada por una estructura laminar. Las láminas están formadas por tres capas: una capa central octaédrica compuesta de unidades de MgO_6 y dos capas tetraédricas encima y debajo con unidades de SiO_4 . Este magnesio silicato ha sido dopado con átomos de litio que han sustituido a parte de los átomos de magnesio. De esta forma la arcilla adquiere carga negativa que es compensada por los cationes de sodio que se encuentran solvatados en la superficie interlaminar. Este hecho resulta fundamental ya que estos cationes, al estar fuera de la estructura de las capas, pueden ser fácilmente intercambiables por otros cationes, en nuestro caso uno, el complejo catalítico $[\text{Box Cu}]^{2+}$. El disolvente empleado es metanol, ya que posee una constante dieléctrica adecuada para solubilizar el NaOTf formado en el proceso de intercambio. Sin embargo su carácter coordinante le permite sustituir al quiral de la esfera de coordinación del cobre, por lo que es preciso controlar la cantidad usada tanto en el intercambio como en los lavados.

3.5 CATALIZADORES BASADOS EN ANIONES QUIRALES

3.5.1 Aniones quirales y ligandos que se van a utilizar en este trabajo

La síntesis de los aniones quirales que se van a utilizar en este trabajo (Figura 19) se llevó a cabo en el grupo de investigación del profesor Walter Leitner de la RWTH Aachen University, siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.^{107,113}

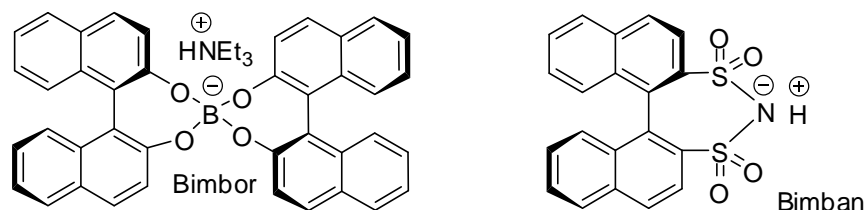


Figura 19. Estructura de los aniones quirales que se van a utilizar en este trabajo.

Ambos aniones presentan quiralidad debido a la estructura del binaftilo. El primero de ellos es un borato con dos unidades binaftol que designaremos como Bimbor. El otro anión quiral que se va a estudiar es el Bimban, con estructura de bis-sulfonilamiduro. Como análogo aquiral del Bimbor se ha utilizado un borato con un bifenol en vez de un binaftol, que denominaremos Bisbor. (Figura 20).

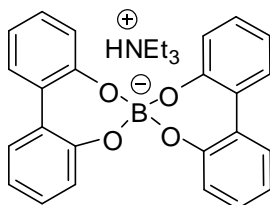


Figura 20. Estructura del anión aquiral Bisbor.

Para evaluar la eficacia de estos aniones, aparte de los ligandos quirales de tipo bis(oxazolina), se van a utilizar dos ligandos aquirales: 2,2'-biquinolina (biqui) y 2,2'-bipiridina (bipy) (Figura 21).

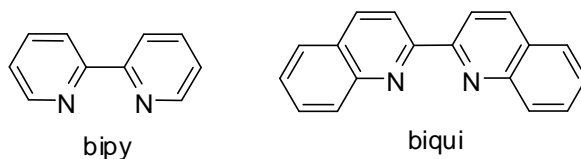


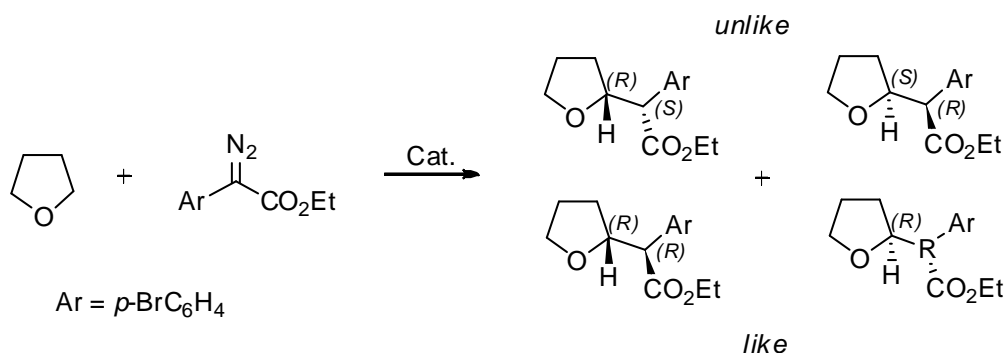
Figura 21. Estructura de los ligandos aquirales bipy y biqui.

3.5.2 Preparación de los complejos homogéneos con aniones quirales

Los complejos con anión Bimbor se prepararon a partir del correspondiente complejo de triflato de cobre (II). A una suspensión de la sal de cobre en diclorometano, se le añade la disolución incolora del ligando del ligando correspondiente (bipy, biqui o box). A la vez que la sal de cobre se disuelve, la disolución toma un color característico del complejo $\text{LCu}(\text{OTf})_2$ formado, verde turquesa el $(\text{box})\text{Cu}(\text{OTf})_2$, azul el $(\text{bipy})\text{Cu}(\text{OTf})_2$ y amarillo verdoso el $(\text{biqui})\text{Cu}(\text{OTf})_2$. El intercambio del anión triflato por bimbor se realiza mediante adición de un exceso del anión quiral disuelto en diclorometano (disolución incolora). La disolución toma entonces un color marrón muy oscuro. Tras microfiltrar para eliminar posibles trazas de sal de cobre insoluble, se evapora el diclorometano y el complejo se redisuelve en THF, el disolvente de la reacción de inserción. Los complejos con el anión análogo bisbor se preparan por el mismo procedimiento.

Los complejos con el anión bimban se prepararon a partir de acetilacetato de cobre (II), para aprovechar el carácter ácido del precursor del anión. Los complejos $(\text{bipy})\text{Cu}(\text{acac})_2$, $(\text{biqui})\text{Cu}(\text{acac})_2$ y $(\text{box})\text{Cu}(\text{acac})_2$ se forman por simple mezcla del ligando y $\text{Cu}(\text{acac})_2$ en diclorometano. Al añadir H-bimban las disoluciones (incolores) cambian a amarillo verdoso. En este caso la evaporación del disolvente permite eliminar también la acetilacetona formada.

3.5.3 Resultados de la reacción de Inserción en THF



Esquema 33. Reacción de inserción C-H en THF utilizando 4-bromofenildiazoacetato de etilo como precursor del carbeno.

Tabla 10. Resultados obtenidos con 2,2'-bipiridina y 2,2'-biquinolina en la reacción de inserción en THF utilizando 4-bromofenildiazoacetato de etilo.

Catalizador	Rdto.	Unlike/like	%ee Unlike	%ee like
Cu(OTf) ₂	34%	71/29	-	-
(Bipy)Cu(OTf) ₂	13%	61/39	-	-
(Biqui)Cu(OTf) ₂	38%	71/29	-	-
[<i>R,R</i>]-Bimbor/Cu	30%	73/27	2%	9%
[<i>R</i>]-Bimban/Cu	25%	79/21	0%	7%
(biqui)Cu([<i>R</i>]-Bimban)	8%	79/21	n.d.	n.d.

Reacciones llevadas a cabo utilizando THF como disolvente a su temperatura de reflujo y un 3% de catalizador.

En una primera aproximación se realizó un estudio con dos ligandos dinitrogenados aquirales para buscar un sistema de referencia que se pudiera utilizar para comparar usando los aniones quirales (Tabla 10). Con la 2,2'-bipiridina se observa una reducción en el rendimiento y una disminución de la diastereoselectividad. En el caso de la 2,2'-biquinolina se observan resultados similares a los obtenidos con el cobre en ausencia de ligando.

Una vez establecidos los sistemas de referencia se procedió a evaluar la influencia de diferentes tipos de aniones quirales sobre la reacción de inserción en THF. En primer lugar se ha probado la reacción en ausencia de ningún tipo de ligando, simplemente realizando un intercambio del anión de la sal de cobre utilizada (Tabla 10). Se puede observar que el rendimiento es similar al que se ha obtenido cuando la reacción tiene lugar con triflato de cobre (II) y que la diastereoselectividad es ligeramente superior. Se observa que hay una enantioinducción por parte del anión aunque los valores obtenidos son muy bajos, aunque significativo en el caso de los isómeros *like* (9% ee).

El otro anión que se ha estudiado es el Bimban utilizando el acetilacetato de cobre (II) tanto en ausencia de ligando como unido al ligando 2,2'-biquinolina, que había dado resultados de rendimiento similares a los que se obtenían en ausencia de ligando cuando se utilizaba triflato de cobre como sal (Tabla 10). El rendimiento de la reacción utilizando el anión quiral y el acetilacetato de cobre (II) es algo menor que los obtenidos en condiciones similares cuando se utilizaba el Bimbor. Los valores de diastereoselectividad con el Bimban son similares en ambos casos, con y sin ligando,

y a su vez algo mayores que los obtenidos con el Bimbor. En cuanto a la enantioselectividad se observa que no se produce prácticamente enantioinducción, ni cuando se usa el anión quiral solo ni cuando se usa en combinación con el ligando Biqui. Sin embargo, en este caso se observa que hay una caída considerable en el rendimiento. La relación *unlike/like* se mantiene igual que la que había en ausencia de ligando. Desafortunadamente no se ha podido determinar la enantioselectividad de los productos de la reacción cuando se ha utilizado la combinación biqui-Cu con Bimbor debido al bajo rendimiento de la reacción.

Con el fin de descartar que el descenso del rendimiento fuera debido a la presencia de la acetilacetona, obtenida en la formación del complejo precatalítico, se llevó a cabo la reacción utilizando triflato de cobre de manera análoga a la del anión Bimbor. Aunque se produce un ligero incremento del rendimiento (17%) con respecto al obtenido con el acetilacetonato, aun así el rendimiento es inferior al conseguido con Bimbor. Además los valores de diastereoselectividad son similares al resto de experimentos llevados a cabo con el anión quiral y los valores de enantioselectividad siguen siendo prácticamente nulos. En vista de estos valores se decidió centrarse en el anión Bimbor que presenta mejores resultados.

Se probaron dos ligandos diferentes de tipo bisoxazolinico, con sustituyentes isopropilo y fenilo respectivamente. En todos los casos se utilizó el propio THF como disolvente. Los ensayos se llevaron a cabo con los complejos en fase homogénea y posteriormente con los complejos inmovilizados sobre laponita (Tabla 11).

Se puede observar que el rendimiento de la reacción se ve incrementado cuando el complejo se inmoviliza sobre laponita alcanzándose un 80% de rendimiento en ambos casos, siendo mayor el incremento sobre el valor de la reacción en fase homogénea cuando se utiliza la Box(Ph). La relación de diastereoselectividad no se ve prácticamente afectada cuando se utiliza la Box(Ph) pero sí que se observa una cierta inversión cuando se usa la Box(ⁱPr) pasando a ser los productos *like* los mayoritarios. En cuanto a la enantioselectividad se observa que se produce un significativo incremento en el valor de los productos *unlike* cuando se utiliza la Box(Ph) inmovilizada sobre laponita desde el 54% hasta el 76% ee. Este fenómeno no se aprecia con el otro sustituyente siendo los resultados en fase homogénea y heterogénea similares. Para el caso de los productos *like* se observa que la enantioselectividad permanece prácticamente estable cuando se utiliza el catalizador

en su versión homogénea y en su versión heterogénea, siendo los valores obtenidos con la Box(ⁱPr) mejores que los obtenidos con la Box(Ph).

Tabla 11. Resultados obtenidos con ligandos de tipo bis(oxazolina) en la reacción de inserción en THF utilizando 4-bromofenildiazoacetato de etilo.

Catalizador	Rdto.	Unlike/like	%ee Unlike	%ee like
Box(Ph)/Cu(OTf) ₂	54%	71/29	54% (2 <i>R</i> , α <i>S</i>)	53%
Lap-Cu/Box(Ph)	79%	74/26	76% (2 <i>R</i> , α <i>S</i>)	49%
Box(ⁱ Pr)/Cu(OTf) ₂	73%	65/35	60% (2 <i>R</i> , α <i>S</i>)	65%
Lap-Cu/Box(ⁱ Pr)	80%	47/53	62% (2 <i>R</i> , α <i>S</i>)	58%
[<i>R,R</i>]-Bimbor + Cu(OTf) ₂	30%	73/27	2% (2 <i>R</i> , α <i>S</i>)	9%
Box(Ph)/Cu(OTf) ₂ + [<i>R,R</i>]-Bimbor	61%	70/30	78% (2 <i>R</i> , α <i>S</i>)	68%
Box(Ph)/Cu(OTf) ₂ + [<i>S,S</i>]-Bimbor	70%	72/28	77% (2 <i>R</i> , α <i>S</i>)	71%
Box(Ph)/Cu(OTf) ₂ + Bisbor	51%	75/25	72% (2 <i>R</i> , α <i>S</i>)	78%
Box(Ph)/Cu(OTf) ₂ + [<i>S,S</i>]-Bimbor	77%	63/37	67% (2 <i>R</i> , α <i>S</i>)	67%
Box(ⁱ Pr)/Cu(Acac) ₂ + [<i>R</i>]-Bimban	34%	81/19	4% (2 <i>R</i> , α <i>S</i>)	2%

Reacciones llevadas a cabo utilizando THF como disolvente a su temperatura de reflujo y un 3% de catalizador.

Si comparamos estos resultados con los obtenidos cuando se realiza la reacción en ausencia de ligando podemos ver que se produce un importante incremento del rendimiento. Esta aceleración por ligando, que ya había sido observada en trabajos anteriores de nuestro grupo,¹³ pone de manifiesto el papel fundamental que tienen los ligandos de tipo bis(oxazolina).

Teniendo en cuenta los resultados anteriores donde se puede ver la enorme influencia que presentan los ligandos de tipo bis(oxazolina) sobre este tipo de reacciones se decidió probar la reacción utilizando una combinación del ligando y el anión quiral. Al juntar dos estructuras que presentan quiralidad se tienen que analizar diferentes combinaciones por si se encuentra algún tipo de efecto “match-mismatch”.

En la Tabla 11 se pueden ver los resultados obtenidos con los dos isómeros del anión quiral Bimbor. En ambos casos se observa que se produce un incremento del rendimiento (60-70%) con respecto al ensayo que se realizó en fase homogénea con el mismo complejo pero en ausencia del anión quiral (54%) o del caso de no utilizar el

ligando quiral (30%). Los valores de diastereoselectividad no se ven alterados y los tres ensayos presentan valores similares. Sí que se observan variaciones importantes en el caso de la enantioselectividad. Para ambos isómeros se produce un incremento de más del 20% ee en los valores tanto para los productos *unlike* como para los *like* alcanzándose valores de hasta el 78% ee. Si comparamos estos resultados con los obtenidos con el catalizador inmovilizado en laponita se puede observar que se alcanzan valores similares para los productos *unlike* pero que en el caso de los *like* los resultados con los aniones quirales son superiores.

El hecho de que se alcancen valores similares para ambos isómeros del anión descarta la presencia de efectos “match-mismatch” por lo que el efecto sobre la enantioselectividad no parece deberse a la quiralidad del anión. Para confirmar este punto se llevó a cabo un ensayo utilizando un análogo del anión con grupos bisfenol en vez de binaftol. De esta forma el anión pierde la quiralidad pero presenta una estructura semejante. Los resultados obtenidos son similares a los obtenidos con los otros dos aniones lo que confirma que el fenómeno que está controlando este incremento de la enantioselectividad no es la quiralidad de los aniones. Hay dos posibles explicaciones que se han planteado para estos resultados. Una opción es que sea un efecto de tamaño similar a lo que ocurre con el soporte sólido como la laponita que modifica la geometría del complejo y las trayectorias de aproximación de los reactivos. El hecho de que la enantioselectividad *like* sea diferente mientras que la *unlike* es similar parece contradecir esta hipótesis. Otra opción es que se esté produciendo un efecto de tipo π -stacking entre las nubes electrónicas de los anillos aromáticos del anión y los anillos aromáticos de los sustituyentes del ligando o del diazocompuesto.

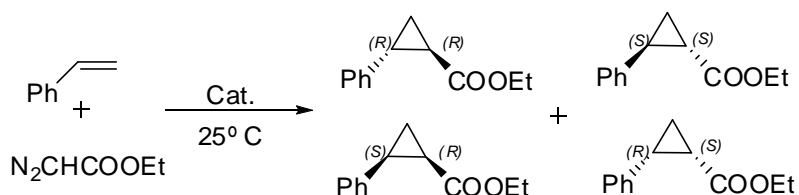
Esto no se produciría en caso de utilizar una bis(oxazolina) con susustituyentes alifáticos como la Box(ⁱPr). Dado que se ha determinado que no hay efecto “match-mismatch” solo se ha realizado el ensayo con el mejor de los dos isómeros el [S,S]-Bimbor. Cuando se comparan los resultados obtenidos con los obtenidos con el complejo en ausencia de anión quiral se puede ver que son similares, con un mínimo incremento del rendimiento y las enantioselectividades. Más interesante resulta la comparación con los resultados del ensayo llevado a cabo con el complejo inmovilizado en laponita. En el caso del catalizador heterogéneo se observa una inversión de la diastereoselectividad que no tiene lugar cuando se utiliza el anión quiral. Esto descarta que el papel que tiene el anión quiral sea solo espacial como

ocurre con el sólido y confirma que hay una interacción diferente que está teniendo lugar.

Cuando se prueba la reacción con el anión Bimban en las condiciones análogas se vuelve a observar que los resultados son muy inferiores a los obtenidos con el Bimbor. Tanto el rendimiento (un 34%) como los valores de enantioselectividad (<5% ee) quedan lejos de los obtenidos con el Bimbor (70% de rendimiento y valores superiores al 60% ee).

3.5.4 Resultados de la reacción de ciclopropanación

Los complejos bis(oxazolina)-cobre han sido utilizados con éxito por nuestro grupo de investigación en la reacción de ciclopropanación entre diazoacetato de etilo y estireno durante las últimas dos décadas (Esquema 34).⁷ Se ha observado que cuando se utilizan los complejos inmovilizados en laponitas, se produce un importante efecto de superficie. Las repulsiones estéricas en los estados de transición controlan el transcurso de la reacción, y son diferentes cuando la reacción tiene lugar en fase homogénea a cuando la reacción tiene lugar en fase heterogénea, actuando el sólido como un sustituyente muy voluminoso que bloquea una de las caras del catalizador.¹¹⁴ Si bien en la reacción de inserción C-H no se había descrito el uso de aniones quirales hasta la realización de este trabajo, sí que hay un par de ejemplos de su uso en la reacción de ciclopropanación.¹¹⁵



Esquema 34. Reacción de ciclopropanación entre estireno y diazoacetato de etilo.

Teniendo esto en mente decidimos probar los aniones Bimbor en la reacción de ciclopropanación. Si el efecto de los aniones es debido solo a factores estéricos en vez de a interacciones de tipo π -stacking, se observarán resultados similares a los que se obtienen con los complejos bis(oxazolina)-cobre inmovilizados sobre laponita.

Tabla 12. Resultados obtenidos con aniones quirales en la reacción de ciclopropanación entre estireno y diazoacetato de etilo comparados con los de la bibliografía.⁷

Catalizador	Dte.	Trans/Cis	%ee Trans	%ee Cis
[4 <i>R</i>]-Box(Ph)/Cu(OTf) ₂ ⁽⁷⁾	CH ₂ Cl ₂	71/29	54% (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	42% (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)
[4 <i>R</i>]-Box(Ph)/Cu(OTf) ₂ ⁽⁷⁾	Estireno	69/31	55% (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	42% (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)
Lap-[4 <i>R</i>]-Box(Ph)/Cu ⁽⁷⁾	CH ₂ Cl ₂	61/39	49% (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	24% (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)
Lap-[4 <i>R</i>]-Box(Ph)/Cu ⁽⁷⁾	Estireno	20/80	7% (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	70% (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)
[4 <i>R</i>]-Box(Ph)/Cu(OTf) ₂ + [<i>R,R</i>]-Bimbor	CH ₂ Cl ₂	70/30	65% (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	60% (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)
[4 <i>R</i>]-Box(Ph)/Cu(OTf) ₂ + [<i>R,R</i>]-Bimbor	Estireno	70/30	67% (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	60% (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)

Si comparamos los resultados de la reacción cuando se utiliza el anión quiral y el disolvente es diclorometano con la reacción análoga utilizando el complejo Box(Ph)-Cu inmovilizado sobre laponita, se puede ver que se incrementan ligeramente tanto la diastereoselectividad como la enantioselectividad (Tabla 12). Cuando se utiliza estireno como disolvente, las reacciones homogéneas conducen a resultados prácticamente idénticos a los obtenidos con diclorometano como disolvente demostrando que la naturaleza del disolvente no afecta a la reacción. Por el contrario la reacción con el complejo inmovilizado en laponita se observa una inversión tanto de la diastereoselectividad, pasando a ser los productos cis los mayoritarios, como de la enantioselectividad respecto a lo obtenido con diclorometano. Por tanto se confirma que los papeles del anión voluminoso quiral y del soporte laminar son distintos y su efecto sobre las estereoselectividades son también diferentes.

CAPÍTULO 4: REACCIONES DE INSERCIÓN EN ENLACES C-H EN POSICIÓN BENCÍLICA

4.1 INTRODUCCIÓN

Las reacciones de inserción C-H en posiciones bencílicas están mucho menos favorecidas que las que tienen lugar en posición α de heteroátomos. Estudios mecanísticos llevados a cabo por nuestro grupo de investigación han mostrado que la reacción transcurre de una manera concertada, produciéndose una transferencia del hidruro desde el sustrato hacia el carbeno al mismo tiempo que se forma el enlace C-C (Figura 22).¹¹⁶ De esta manera se desarrolla una cierta carga positiva en el carbono del sustrato que está reaccionando y el heteroátomo en α (o el anillo aromático) pueden estabilizar dicha carga, siendo más favorable cuando se trata de un heteroátomo (oxígeno o nitrógeno) que cuando se trata de un anillo aromático.

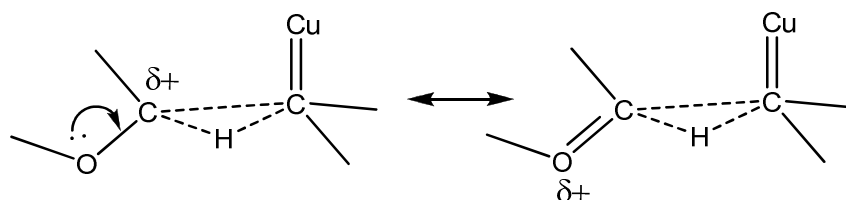


Figura 22. Representación del estado de transición del proceso de inserción C-H.

Además la presencia del anillo aromático puede dar lugar a otra serie de reacciones laterales que contribuyen todavía más a reducir la quimioselectividad de la reacción de inserción. Hasta la realización de esta tesis no se había descrito la reacción de inserción C-H de arildiazoacetatos en sustratos bencílicos utilizando catalizadores de cobre. Solo ha sido descrita con catalizadores de rodio y el uso de catalizadores de cobre supone un reto interesante ya que permitirá corroborar la versatilidad de estos catalizadores en la reacción de inserción C-H en otra familia de compuestos diferente.

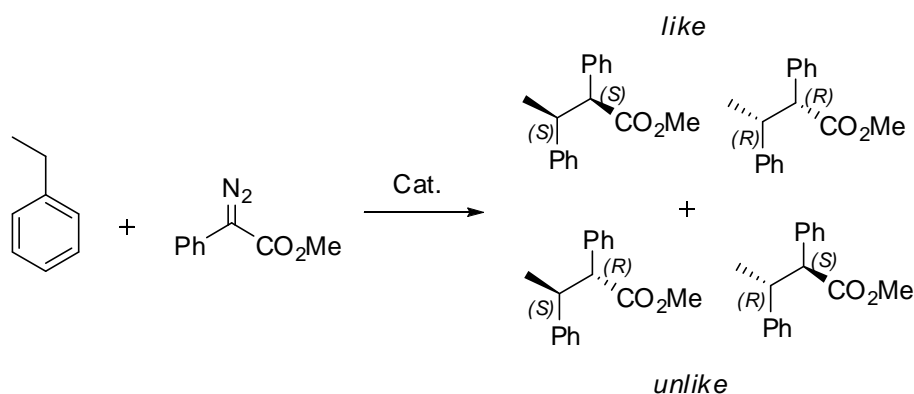
En este capítulo se va a explorar la reactividad de diferentes sustratos bencílicos utilizando los dos diazocompuestos que se han utilizado en el capítulo anterior. En primer lugar se estudiará la influencia de la sustitución del enlace C-H que va a sufrir la inserción por lo que se probará en tolueno, etilbenceno y cumeno, como los ejemplos más sencillos de carbonos primario, secundario y terciario en posición bencílica.

Posteriormente se verá cómo influye la presencia de un sustituyente en posición para del grupo alquilo que va a reaccionar. El objetivo de estas reacciones de inserción bencílicas es describir sistemas catalíticos eficientes, tanto en rendimiento como en las diferentes selectividades, que sean recuperables. Además se estudiará si los efectos estéricos y electrónicos son análogos a los que han sido descritos para los catalizadores de rodio.

4.2 PUESTA A PUNTO DEL MÉTODO DE ANÁLISIS

4.2.1 Síntesis de 2,3-difenilbutanoato de metilo

El primer objetivo fue desarrollar un método de análisis que permitiera evaluar los resultados de las reacciones de catalíticas: rendimiento, diastereoselectividad y enantioselectividad. En primer lugar se procedió a obtener una mezcla racémica de los productos de la reacción utilizando acetato de rodio ($\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$) como catalizador. El diazocompuesto se añadió lentamente al matraz de reacción y una vez terminada la adición se tomó una alícuota y se analizó por cromatografía de gases para comprobar que el diazocompuesto había reaccionado completamente. Posteriormente se aislaron los productos de la reacción y fueron identificados por RMN comparando las señales con las que habían sido descritas previamente en la bibliografía (Esquema 35).³²



Esquema 35. Reacción de inserción de fenildiazoacetato de metilo en posición bencílica del etilbenceno.

Unlike 2,3-difenilbutanoato de metilo:

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,47 – 6,95 (m, 10H), 3,72 (d, 1H, $J = 11,1$ Hz), 3,6 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 1,02 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz).

Like 2,3-difenilbutanoato de metilo:

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,47 – 6,95 (m, 10H), 3.7 (d, 1H, $J = 11,1$ Hz), 3,71 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 1,39 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz).

Al igual que se hizo para el THF también se decidió utilizar la cromatografía de gases como método de análisis con un patrón interno. Se procedió a elaborar una recta de calibrado para la determinación del rendimiento en 2,3-difenilbutanoato de metilo. Para ello se prepararon una serie de disoluciones con diferente concentración relativa entre producto y patrón interno.

El equipo y las condiciones de trabajo que se han utilizado son las siguientes:

- ❖ Columna: SPB®-5 (5,5% fenilsilicona)
- ❖ Temperatura del detector: 250°C
- ❖ Temperatura del inyector: 230°C
- ❖ Gas portador: Helio
- ❖ Presión de cabeza de columna: 20 p. s. i.
- ❖ Programa de temperaturas: 120°C (3 min); 3°C/min hasta 200°C (5 min); 30°C hasta 250°C (10 min)

Los tiempos de retención de los productos fueron los siguientes:

- $t_r = 2,3$ min, decano (patrón interno)
- $t_r = 7,8$ min, fenildiazoacetato de metilo
- $t_r = 22,0$ min, productos con la configuración *unlike*
- $t_r = 23,0$ min, productos con la configuración *like*

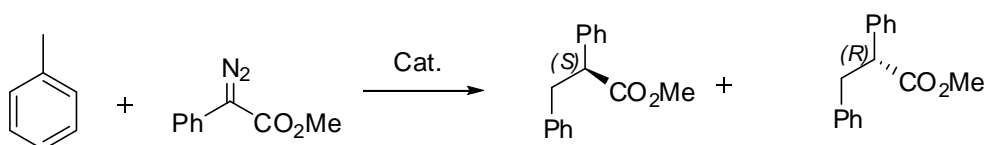
Para la determinación de la enantioselectividad se ha utilizado la cromatografía de líquidos de alta resolución:

- ✓ Columna: Chiralcel AD-H; 0,46 cm x 25 cm.
- ✓ Flujo: 1 ml/min.
- ✓ Composición: Hexano 99,6 – Isopropanol 0,4.
- ✓ $\lambda = 220$ nm.
- ✓ Tiempos de elución: 7,7 min and 8,3 min (*like*)
11,2 min and 11,8 min (*like*)

Hasta ahora no se ha descrito la configuración absoluta de los productos que se han obtenido en la reacción por lo que no se puede asignar a que pico corresponde cada compuesto.

4.2.2 Síntesis de 2,3-difenilpropanoato de metilo

El sustrato más sencillo para estudiar la reacción de inserción C-H de los carbonos primarios que se encuentran en posición bencílica es el tolueno (Esquema 36). En este caso solo se va a obtener un par de enantiómeros ya que el carbono del metilo no es proquiral.



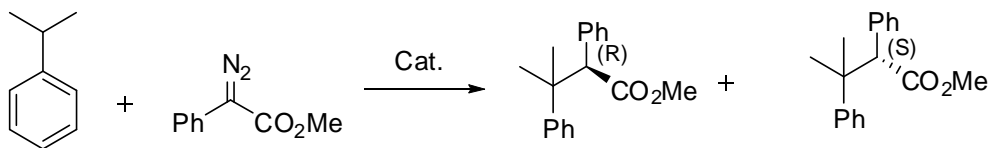
Esquema 36. Reacción de inserción de fenildiazoacetato de en posición bencílica del tolueno.

Se ensayaron los catalizadores de cobre, tanto homogéneos como heterogéneos y a diferentes temperaturas pero en ningún caso se detectó la reacción de inserción. Se ha descrito que los catalizadores de rodio son activos en esta reacción aunque llevan a valores muy bajos tanto de rendimiento como de enantioselectividad.³³ En este caso, los factores electrónicos parecen dominar sobre los estéricos. Si bien el centro donde se va a producir la reacción está menos impedido estéricamente, esta diferencia no es suficiente para compensar la pérdida de densidad electrónica frente al carbono secundario.

4.2.3 Síntesis de 2,3-difenil-3-metilbutanoato de metilo y puesta a punto del método analítico para la determinación de resultados

En primer lugar se procedió a obtener una mezcla racémica de los productos de la reacción (Esquema 37), que consta únicamente de un par de enantiómeros, en una reacción catalizada por $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. El diazocompuesto se añadió lentamente al matraz de reacción y una vez terminada la adición se tomó una alícuota y se analizó por cromatografía de gases para comprobar que el diazocompuesto había reaccionado completamente. Posteriormente se aislaron los productos de la reacción y fueron

identificados por RMN comparando las señales con las que habían sido descritas previamente en la bibliografía.³²



Esquema 37. Reacción de inserción de fenildiazoacetato de metilo en posición bencílica del cumeno.

2,3-difenil-3-metilbutanoato de metilo:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,34 – 7,20 (m, 10H), 3,82 (s, 1H), 3,37 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

Se ha utilizado el mismo patrón interno y el mismo método de análisis, por cromatografía de gases, que en el caso del etilbenceno. Se procedió a elaborar una recta de calibrado para la determinación del rendimiento en 2,3-difenil-3-metilbutanoato de metilo. Para ello se prepararon una serie de disoluciones con diferente concentración relativa entre producto y patrón interno.

El equipo y las condiciones de trabajo que se han utilizado son las siguientes:

- ❖ Columna: SPB®-5 (5,5% fenilsilicona)
- ❖ Temperatura del detector: 250°C
- ❖ Temperatura del inyector: 230°C
- ❖ Gas portador: Helio
- ❖ Presión de cabeza de columna: 20 p. s. i.
- ❖ Programa de temperaturas: 120°C (3 min); 3°C/min hasta 200°C (5 min); 30°C hasta 250°C (10 min)

Los tiempos de retención de los productos fueron los siguientes:

- t_r = 2,3 min, decano (patrón interno)
- t_r = 7,8 min, fenildiazoacetato de metilo
- t_r = 25,5 min, productos de inserción en cumeno

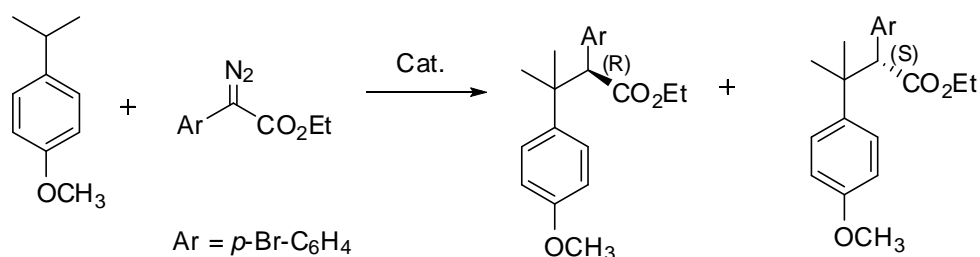
Para la determinación de la enantioselectividad se ha utilizado la cromatografía de líquidos de alta resolución:

- ✓ Columna: Chiralcel OD; 0,46 cm x 25 cm.
- ✓ Flujo: 0,8 ml/min.
- ✓ Composición: Hexano 99 – Isopropanol 1.
- ✓ $\lambda = 220$ nm.
- ✓ Tiempos de elución: 6,4 min y 9,2 min.

4.2.4 Síntesis de 2-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)-3-metilbutanoato de etilo

En la bibliografía se describe que los catalizadores de rodio presentan mejores resultados tanto de rendimiento como de enantioselectividad cuando los anillos aromáticos del sustrato y del diazocompuesto están sustituidos en para.^{32,33,34} Por eso se decidió llevar a cabo la reacción utilizando 4-isopropilanisol como sustrato y 4-bromofenildiazoacetato de etilo como precursor de carbeno para estudiar el comportamiento de los catalizadores de cobre.

En primer lugar se procedió a obtener una mezcla racémica de los productos de la reacción utilizando $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ como catalizador y hexano como disolvente (Esquema 38). El diazocompuesto se añadió lentamente al matraz de reacción y una vez terminada la adición se tomó una alícuota y se analizó por cromatografía de gases para comprobar que el diazocompuesto había reaccionado completamente. En este caso el punto de ebullición tan elevado del 4-isopropilanisol supone un problema para su utilización como disolvente de la reacción ya que se dificultará mucho el posterior tratamiento. Por ello se va a utilizar hexano como disolvente de la reacción.



Esquema 38. Reacción de inserción de 4-bromofenildiazoacetato de etilo en posición bencílica del 4-isopropilanisol.

Posteriormente se aislaron los productos de la reacción y fueron identificados por RMN comparando las señales con un compuesto similar que había sido descrito previamente en la bibliografía (2-fenil-3-(4-metoxifenil)-3-metilbutanoato de metilo).³⁴

2-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)-3-metilbutanoato de etilo:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,34 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,07 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,80 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 3,94 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,04 (t, 3H, J = 7,6 Hz).

Se ha utilizado el mismo patrón interno y el mismo método de análisis por cromatografía de gases. Se procedió a elaborar una recta de calibrado para la determinación del rendimiento en 2-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)-3-metilbutanoato de etilo. Para ello se prepararon una serie de disoluciones con diferente concentración relativa entre producto y patrón interno.

El equipo y las condiciones de trabajo que se han utilizado son las siguientes:

- ❖ Columna: HP-5 (30 m x 0,32 mm 0,25 µm)
- ❖ Temperatura del detector: 250°C
- ❖ Temperatura del inyector: 230°C
- ❖ Gas portador: Helio
- ❖ Presión de cabeza de columna: 20 p. s. i.
- ❖ Programa de temperaturas: 100°C (3 min); 15°C/min hasta 200°C (10 min); 30°C hasta 250°C (10 min)

Los tiempos de retención de los productos fueron los siguientes:

- t_r = 1,1 min, decano (patrón interno)
- t_r = 2,5 min, 4-isopropilanol
- t_r = 7,7 min, 4-bromofenildiazoacetato de etilo
- t_r = 18,9 min, productos de inserción en 4-isopropilanol

Para la determinación de la enantioselectividad se ha utilizado la cromatografía de líquidos de alta resolución:

- ✓ Columna: Chiralcel OD; 0,46 cm x 25 cm.
- ✓ Flujo: 0,8 ml/min.
- ✓ Composición: Hexano 99 – Isopropanol 1.

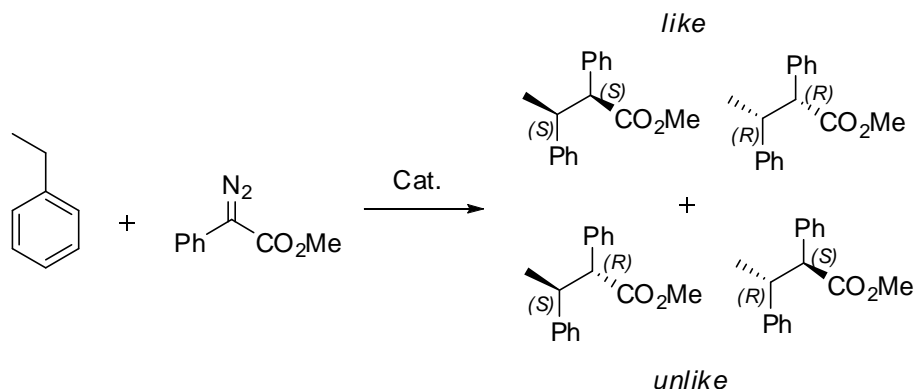
- ✓ $\lambda = 220$ nm.
- ✓ Tiempos de elución: 7,4 min y 9,3 min.

4.3 RESULTADOS EN SUSTRATOS BENCÍLICOS MONOSUSTITUIDOS

En este apartado se estudiará la influencia de la sustitución del enlace C-H que va a sufrir la inserción, teniendo lugar la reacción en los ejemplos más sencillos de carbonos secundarios y terciarios en posición bencílica, etilbenceno y cumeno, respectivamente. El enlace C-H del carbono primario del tolueno no reacciona por lo que no se incluirán resultados.

En primer lugar se llevó a cabo la reacción de inserción en etilbenceno con tres catalizadores aquirales para establecer un sistema de referencia con el que comparar los resultados de los complejos bis(oxazolina)-cobre.

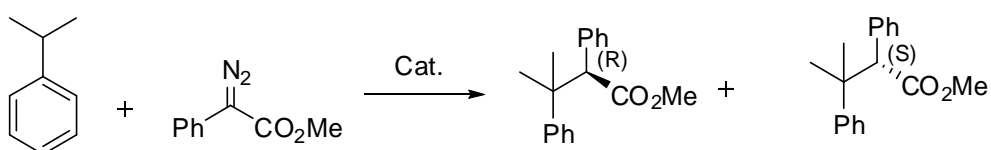
Tabla 13. Resultados obtenidos en la reacción de inserción entre etilbenceno y fenildiazoacetato de metilo con catalizadores aquirales.



Catalizador	Temperatura	Rdto.	Like/Unlike
Rh ₂ (AcO) ₄	50°C	22%	72/28
Rh ₂ (AcO) ₄	65°C	34%	72/28
Cu(OTf) ₂	50°C	<1%	n. d.
Cu(OTf) ₂	65°C	<1%	n. d.
Lap-Cu	50°C	15%	73/27
Lap-Cu	65°C	19%	73/27

En la Tabla 13 se recogen los resultados obtenidos con diferentes catalizadores aquirales tanto homogéneos como heterogéneos. Con acetato de rodio, se obtienen rendimientos del 22% y 34%, a 50°C y 65°C respectivamente. En contraste, el rendimiento con $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ fue nulo a cualquiera de las temperaturas obteniéndose de manera mayoritaria los productos de dimerización del diazocompuesto. Sin embargo el cobre es capaz de catalizar la reacción una vez intercambiado en laponita, ya sea por el cambio de anión o por el aislamiento de los centros catalíticos sobre el sólido. En cualquier caso el rendimiento obtenido con cualquiera de las dos temperaturas es algo inferior al obtenido con acetato de rodio. Respecto a la diastereoselectividad se observa que tanto con el catalizador de rodio como con el catalizador de cobre inmovilizado se obtienen valores similares siendo los productos *like* los que se obtienen de manera mayoritaria con una proporción de 72/28.

Tabla 14. Resultados obtenidos en la reacción de inserción entre cumeno y fenildiazoacetato de metilo con catalizadores aquirales.



Catalizador	Temperatura	Rdto.
$\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$	65°C	7%
$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	65°C	<1%
Lap-Cu	65°C	26%

Los resultados con estos mismos catalizadores sobre el cumeno (Tabla 14) muestran que el acetato de rodio presenta un rendimiento (7%) muy inferior al que se obtiene con etilbenceno (34%). Este efecto ya ha sido descrito en la bibliografía por Davies y colaboradores y es achacado a repulsiones estéricas ya que electrónicamente el enlace C-H terciario es más reactivo.^{32,34} La reactividad relativa se puede estimar por la proporción obtenida de rendimientos ($34/7=4,9$), idéntica a la descrita con $\text{Rh}_2(\text{DOSP})_4$. Cuando se utiliza el catalizador $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ se vuelve a observar que la reacción en fase homogénea no tiene lugar. Sin embargo, al llevar a cabo la reacción en fase heterogénea, con Lap-Cu, los resultados obtenidos son mejores que los que se obtienen con rodio. Se observa que la reactividad relativa ($26/19= 1,4$) es favorable hacia el cumeno lo que indica que o bien los factores

estéricos son menos importantes o bien los factores electrónicos influyen más en el caso del cobre.

Ya que la inserción en éteres cíclicos esta acelerada por ligandos,^{9,13} se ensayaron los catalizadores quirales Box(Ph)-Cu(OTf)₂ y Azabox(ⁱPr)-Cu(OTf)₂ en ambas inserciones (cumeno y etilbenceno) pero en ningún caso se obtuvieron rendimientos apreciables. Una posible explicación de la razón de esta baja actividad es que los catalizadores no son completamente solubles en el disolvente (el propio reactivo) y dificulta su reactividad hacía los productos deseados obteniéndose como productos mayoritarios los dos dímeros del diazocompuesto (isómeros *E* y *Z*).

Al igual que ocurría en el caso de los catalizadores aquirales, la actividad (quimioselectividad) de los catalizadores quirales se ve aumentada notablemente al inmovilizarlos en laponita mediante interacciones electrostáticas (Tabla 15). El complejo Box(Ph)-Cu inmovilizado en laponita solo llega a alcanzar un discreto 19% de rendimiento, con un importante efecto de la temperatura.

Tabla 15. Resultados obtenidos en la reacción de inserción entre fenildiazoacetato de metilo y etilbenceno utilizando complejos que han sido inmovilizados en laponita.

Catalizador	T ^a	Rdto.	Like/Unlike	%ee Like	%ee Unlike
Lap-Cu	50°C	15%	73/27	-	-
Lap-Cu	65°C	19%	73/27	-	-
Lap-Cu/Box(Ph)	50°C	8%	83/17	45%	n.d.
Lap-Cu/Box(Ph)	65°C	19%	81/19	34%	10%
Lap-Cu/Box(Ph)	80°C	17%	77/23	28%	9%
Lap-Cu/Azabox(ⁱ Pr)	50°C	20%	81/19	50%	45%
Lap-Cu/Azabox(ⁱ Pr)	65°C	23%	83/17	50%	43%
Lap-Cu/Azabox(ⁱ Pr)	80°C	21%	83/17	53%	40%

Si lo comparamos con la versión inmovilizada del complejo Azabox(ⁱPr)-Cu podemos ver que en este caso la temperatura juega un papel menor, con variaciones en el rango de 20-23% de rendimiento. Cuando se aumenta todavía más la temperatura se observa que cae bruscamente el rendimiento de la reacción. Los valores de diastereoselectividad son ligeramente superiores a los obtenidos con los

catalizadores de rodio o cobre aquirales. Se observa que con Lap-Cu/Azabox se mantienen prácticamente invariables independientemente de la temperatura alcanzándose valores superiores al 80% de productos *like* mientras que sufre una constante reducción al aumentar la temperatura con Lap-Cu/Box(Ph). Este efecto se observa también en la enantioselectividad. Cuando se utiliza el catalizador Lap-Cu/Box(Ph) a 50°C se alcanza un 45% de exceso enantiomérico para los productos *like*, valor que se ve reducido al 34% cuando se incrementa la temperatura. En el caso del Lap-Cu/Azabox(ⁱPr) se obtienen valores ligeramente superiores que, a diferencia del catalizador anterior, se mantienen estables al incrementar la temperatura. Para los productos *unlike* se observa una gran diferencia entre los dos catalizadores alcanzándose valores de hasta 45% ee con Lap-Cu/Azabox(ⁱPr) frente al 10% que se obtiene cuando se usa la Box(Ph).

De la misma manera que para el etilbenceno, se procedió a buscar la temperatura óptima para el Cumeno. Para este estudio se ha utilizado el catalizador Lap-Cu/Azabox(ⁱPr) ya que era el que mejores resultados daba con el etilbenceno (Tabla 16). Se puede observar como el rendimiento presenta un máximo para una temperatura de 65°C y tanto a temperaturas menores como superiores este decrece ligeramente. Esto puede ser debido a la competencia de otras reacciones más favorables a estas temperaturas. El mismo comportamiento se observa para los valores de enantioselectividad. Por tanto, se decidió utilizar la temperatura de 65°C para llevar a cabo las reacciones con el resto de catalizadores.

Tabla 16. Resultados obtenidos en la reacción de inserción entre cumeno y fenildiazoacetato de metilo.

Catalizador	T ^a	Rdto.	%ee
Lap-Cu/Azabox(ⁱ Pr)	50°C	28%	37%
Lap-Cu/Azabox(ⁱ Pr)	65°C	31%	45%
Lap-Cu/Azabox(ⁱ Pr)	80°C	27%	40%
Lap-Cu/Box(Ph)	65°C	40%	21%
Lap-Cu/Box(ⁱ Pr)	65°C	78%	21%
Lap-Cu/Azabox(ⁱ Bu)	65°C	15%	8%

Los mejores valores de rendimiento se han obtenido para los ligandos de tipo Box. El mejor de todos los catalizadores ensayados ha sido el Lap-Cu/Box(ⁱPr) que

permite obtener un 78% de rendimiento. El cambio del sustituyente isopropilo del ligando por fenilo produce un fuerte descenso del rendimiento reducido a la mitad aunque todavía superior al 31% obtenido con Lap-Cu/Azabox(ⁱPr). Se ha probado a introducir un sustituyente de tipo *terc*-butilo pero se puede ver que el rendimiento desciende todavía más siendo incluso menor que el que se obtiene en ausencia de ligando lo que puede estar ligado al mayor requerimiento estérico de este sustituyente. Si nos fijamos en los valores de enantioselectividad destaca por encima del resto los valores que se obtienen cuando se utiliza Lap-Cu/Azabox(ⁱPr) como catalizador, llegándose a alcanzar un 45% ee. Este valor cae a la mitad cuando el ligando es de tipo Box, tanto si lleva un isopropilo como un fenilo en la oxazolina. Nuevamente el ligando con sustituyente *terc*-butilo es muy inferior alcanzando solo un 8% ee.

Estos valores de rendimiento y enantioselectividad ponen de manifiesto la dificultad para predecir qué tipo de ligando será mejor y pequeños cambios en la estructura tanto electrónica como estérica producen fuertes cambios en el resultado de la reacción tal y como se ha observado en otras reacciones de inserción llevadas a cabo en nuestro grupo de investigación.^{9,13} La única constante que se observa a lo largo de los diferentes sustratos es que los sustituyentes de tipo *terc*-butilo dificultan mucho la reacción por lo que, una vez que se ha comprobado este mal funcionamiento en las reacciones de activación en posiciones bencílicas, en este trabajo no se van a utilizar más este tipo de ligandos centrándonos en los sustituyentes de tipo fenilo e isopropilo que aportan resultados muy superiores.

Tabla 17. Estudio de recuperación de un catalizador heterogéneo llevado a cabo para la reacción entre etilbenceno y fenildiazoacetato de metilo.

Catalizador	Rdto.	Like/Unlike	%ee Like	%ee Unlike
Lap-Cu/Azabox(ⁱ Pr)	20%	81/19	50%	45%
Lap-Cu/Azabox(ⁱ Pr) (Rec 1)	6%	83/17	15%	n.d.
Lap-Cu/Azabox(ⁱ Pr) (Rec 2)	5%	86/14	7%	4%

Una vez llevado a cabo un estudio de temperatura y de los sustituyentes de los ligandos se ha realizado un estudio de la recuperabilidad del catalizador heterogéneo (Tabla 17). Para el etilbenceno se decidió utilizar Lap-Cu/Azabox(ⁱPr), ya que es el mejor ligando y como temperatura 50°C (la menor de las temperaturas que presentan resultados similares). La reacción pudo ser recuperada en dos ocasiones aunque se observa que desde el primer momento se produce una caída en el rendimiento de la

misma. Los valores de diastereoselectividad se ven ligeramente incrementados en ciclos sucesivos siempre obteniendo los productos *like* de forma mayoritaria. La enantioselectividad sufre la misma tendencia que el rendimiento observándose una fuerte caída tanto para los productos *like* como para los *unlike*. Estas observaciones van en consonancia con resultados obtenidos anteriormente en el grupo donde se ve que cuando la quimioselectividad de la reacción es muy baja, y se forman muchos subproductos, el catalizador no se recupera eficazmente. Una posible explicación es que los subproductos que se forman en el primer ciclo se quedan retenidos en la esfera de coordinación del metal envenenando el catalizador.

Si comparamos estos resultados con los que obtuvo Davies se observa que los catalizadores de cobre están muy lejos de los de rodio.³² En su trabajo Davies alcanza valores de hasta el 49% de rendimiento y 86% ee cuando lleva a cabo la reacción entre etilbenceno y 4-bromofenildiazoacetato de metilo. En vista de estos resultados se decidió no continuar estudiando este sustrato ya que el cobre no es competitivo.

Tabla 18. Estudio de recuperación de los catalizadores heterogéneos llevado a cabo para la reacción entre cumeno y fenildiazoacetato de metilo.

Catalizador	Rendimiento	%ee
Lap-Box(Ph)/Cu	40%	21%
Lap-Box(Ph)/Cu (Rec 1)	35%	13%
Lap-Box(Ph)/Cu (Rec 2)	26%	10%
Lap-Box(ⁱ Pr)/Cu	78%	21%
Lap-Box(ⁱ Pr)/Cu (Rec 1)	73%	12%
Lap-Box(ⁱ Pr)/Cu (Rec 2)	60%	10%
Lap-Azabox(ⁱ Pr)/Cu	31%	41%
Lap-Azabox(ⁱ Pr)/Cu (Rec 1)	26%	23%
Lap-Azabox(ⁱ Pr)/Cu (Rec 2)	18%	n.d.

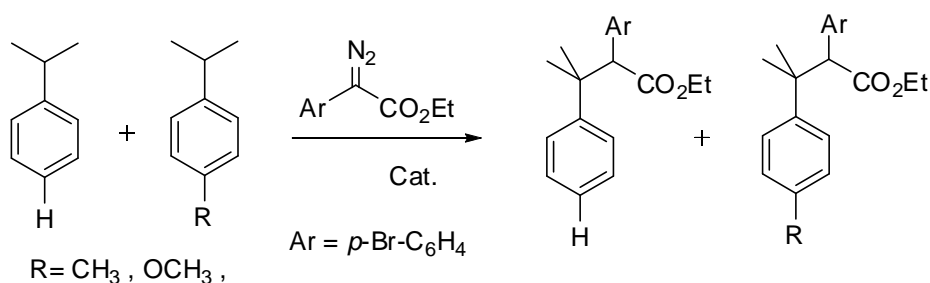
De la misma manera que para el etilbenceno, en el caso del cumeno también se va a estudiar la recuperabilidad de los catalizadores heterogéneos (Tabla 18). De los cuatro catalizadores heterogéneos que se han presentado en la tabla 25, se van a estudiar tres de ellos dejando de lado el catalizador con grupos *terc*-butilo debido a sus bajas prestaciones. En los tres casos se observa que se mantiene la capacidad de catalizar la reacción durante al menos 3 ciclos de reacción. Se puede ver que se

produce un descenso pequeño en el rendimiento conforme se va reutilizando el catalizador. Cabe destacar que este descenso es más significativo cuanto menor es la quimioselectividad de la reacción, tal y como se ha visto para el caso del etilbenceno. Es por ello que de los tres catalizadores el que presenta mejores valores de recuperabilidad es el catalizador Lap-Cu/Box(ⁱPr) que tiene a su vez los mejores valores de rendimiento.

Los valores de enantioselectividad sufren una caída significativa al pasar del primer ciclo al segundo manteniéndose para el tercer ciclo. Resulta significativo que la caída de la enantioselectividad entre el primer ciclo y el segundo, en términos relativos, es prácticamente idéntica (se reduce a la mitad) en los tres casos a pesar de que se trata de tres ligandos que presentan un comportamiento notablemente diferente tanto en rendimiento como en selectividad. Si comparamos estos resultados con los que se han obtenido para los catalizadores de rodio³² se observa una superioridad notable de los catalizadores de cobre. Los mejores valores de rendimiento para esta reacción y este sustrato, utilizando catalizadores de rodio, son del 30% mientras que en este trabajo se logra alcanzar hasta un 73% de rendimiento. Además, los valores de enantioselectividad que se presentan en este trabajo son similares a los mejores descritos hasta ahora (50% ee en la reacción entre 4-bromofenildiazoacetato y cumeno).³²

4.4 RESULTADOS EN SUSTRATOS BENCÍLICOS PARA SUSTITUIDOS

Davies y colaboradores habían descrito que la sustitución *para* protegía al anillo de benceno de sufrir una ciclopropanación y al mismo tiempo los grupos que donan densidad electrónica activaban al etilbenceno.^{32,33,34} De forma análoga se ha realizado un estudio de Hammet en la reacción sobre diferentes cumenos. Para este estudio se han llevado a cabo reacciones competitivas utilizando Lap-Cu/Box(ⁱPr) como catalizador (Esquema 39). Los resultados se obtuvieron por cromatografía de gases (mismo programa que se ha utilizado para la reacción entre THF y 4-bromofenildiazoacetato) y los compuestos que no se separaron (inserción en cumeno y cimeno) se identificaron por GC-EM.



Esquema 39. Reacciones competitivas entre diferentes cumenos para sustituidos y 4-bromofenildiazoacetato.

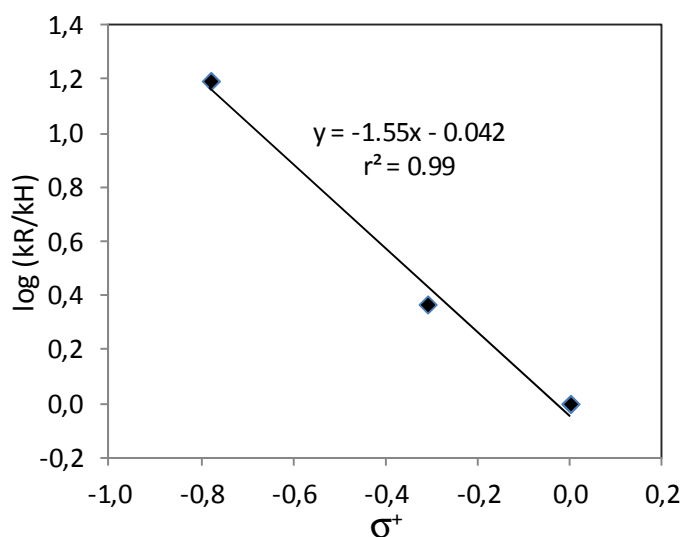
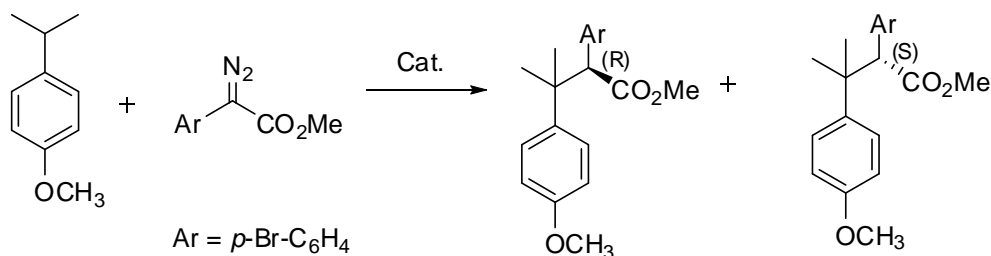


Figura 23. Correlación de Hammet en la reacción entre 4-bromofenildiazoacetato de etilo y cumenos *para* sustituidos.

El análisis de Hammet (Figura 23) muestra una mejor correlación con σ^+ ($r^2=0,99$) que con σ_p ($r^2=0,87$), con un valor de ρ de -1,55, lo que indica un desarrollo de carga positiva a lo largo del mecanismo de inserción. Este resultado es análogo al obtenido por Davies y colaboradores utilizando catalizadores de rodio en el caso del etilbenceno ($\rho = -1,27$),³² apuntando a que tiene lugar el mismo mecanismo con ambos catalizadores. La diferencia de valores parece indicar que en el caso del cobre en la reacción de los cumenos, el estado de transición es más asíncrono, probablemente con un desarrollo de una carga positiva mayor. Dada la mayor reactividad del 4-isopropilanisol, se realizó un estudio de la reacción de inserción C-H en este sustrato con catalizadores quirales (Esquema 40).



Esquema 40. Reacción de inserción de 4-bromofenildiazoacetato de etilo en posición bencílica del 4-isopropilanisol.

Se probaron los mismos catalizadores aquirales que se han utilizado para los otros sustratos con el fin de establecer una base sobre la que comparar los resultados. En este caso el sustrato presenta un punto de ebullición muy alto que impide su uso como disolvente ya que se dificultaría las posteriores etapas del tratamiento de la reacción. Se decidió utilizar como disolvente hexano ya que es inerte y presenta un punto de ebullición suficientemente alto como para que la reacción de inserción C-H tenga lugar. Se decidió utilizar como temperatura de trabajo, la temperatura de reflujo del hexano (68°C), temperatura similar a la utilizada cuando se realiza la reacción sobre cumeno (65°C). Tal y como cabía esperar se observa un incremento importante en la reactividad del rodio (Tabla 19) comparado con los resultados obtenidos en la reacción entre cumeno y fenildiazoacetato de metilo (7%) que se ha descrito en el apartado anterior. Se vuelve a observar que la sal de cobre por si sola presenta rendimiento muy bajo (5%) y que se ve fuertemente aumentado cuando se procede a inmovilizar la sal sobre laponita (36%). Si comparamos este último resultado con el obtenido en la reacción con el cumeno vemos que se obtiene un 10% más de rendimiento en condiciones diluídas.

Tabla 19. Resultados obtenidos en la reacción de inserción entre 4-isopropilanol y 4-bromofenildiazoacetato de etilo.

Catalizador	Rendimiento	%ee
$\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$	44%	-
$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	5%	-
Lap-Cu	36%	-
Box(Ph)/Cu(OTf) ₂	6%	n.d.
Box(ⁱ Pr)/Cu(OTf) ₂	4%	n.d.
Lap-Cu/Box(Ph)	41%	20%
Lap-Cu/Box(Ph) (Rec 1)	6%	n.d.
Lap-Cu/Box(Ph) (Rec 2)	1%	n.d.
Lap-Cu/Box(ⁱ Pr)	35%	36%
Lap-Cu/Box(ⁱ Pr) (Rec 1)	36%	40%
Lap-Cu/Box(ⁱ Pr) (Rec 2)	3%	n.d.

Cuando se emplean los complejos bis(oxazolina)-cobre en fase homogénea, tanto con sustituyente fenilo como isopropilo, se ve que la reacción tiene lugar pero con rendimientos muy bajos. Debido a estos bajos rendimientos no se han podido determinar los valores de enantioselectividad para estas reacciones. A continuación se procedió a utilizar los dos complejos bis(oxazolina)-cobre inmovilizados sobre laponita. Se observa que, al igual que ocurre para la sal de cobre, se produce un incremento del rendimiento importante pasando de valores en torno al 5% a valores de 35-40% de rendimiento. Para el catalizador Lap-Cu/Box(Ph) se obtienen valores ligeramente superiores que para Lap-Cu/Box(ⁱPr). Si se miran los valores de enantioselectividad se puede ver como el catalizador Lap-Cu/Box(ⁱPr) alcanza un 36% ee, mientras que el Lap-Box(Ph)/Cu se queda en tan solo un 20% ee.

Seguidamente se procedió a estudiar la recuperabilidad de estos catalizadores. Se observa que el catalizador Lap-Box(Ph)/Cu sufre una caída prácticamente total de la actividad desde el segundo ciclo y que en el tercero prácticamente la reacción no tiene lugar. Por su parte, el catalizador Lap-Cu/Box(ⁱPr) presenta un comportamiento casi idéntico en su segundo ciclo pero en el tercero sufre una caída de la actividad prácticamente total. Estos valores de rendimiento demuestran nuevamente que la recuperabilidad de los catalizadores viene muy influenciada por la quimioselectividad

de la reacción y que aquellas reacciones que presentan bajos valores de rendimiento (quimioselectividad) presentan problemas de recuperabilidad por la presencia de sustancias que se forman en las reacciones laterales.

En cuanto a la enantioselectividad, en el caso del Lap-Cu/Box(Ph) no se ha podido medir pero para el Lap-Cu/Box(ⁱPr) se observa que los valores de la primera recuperación son similares a los de la reacción inicial, siendo imposible medir los valores de la segunda recuperación.

CAPÍTULO 5: REACCIONES DE INSERCIÓN EN ÉTERES BENCÍLICOS

5.1 INTRODUCCIÓN

A lo largo de este capítulo se van a estudiar los éteres bencílicos para analizar el comportamiento que presentan en la reacción de inserción C-H cuando se utilizan diferentes diazocompuestos. Hasta ahora se ha estudiado su comportamiento por separado comprobándose que en ambas situaciones se produce la reacción. Las posiciones bencílicas y las que están en α a oxígenos son reactivas, pero tienen limitaciones. Un enlace C-H que cumpla ambos requisitos debería ser mucho más reactivo (reacción más quimioselectiva), permitiendo una aplicación sintética de nuestra metodología. Se va a utilizar el 1,3-dihidroisobenzofurano, que se va a hacer reaccionar con diferentes diazocompuestos. Además este tipo de estructuras tienen interés, ya que se encuentran presentes en la estructura de algunos fármacos (Figura 24).¹⁴ La utilización de nuestra metodología permitiría introducir nuevas alternativas a unas rutas sintéticas que en algunos casos presentan muchas etapas.

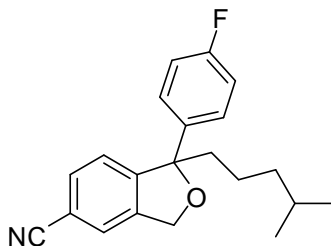


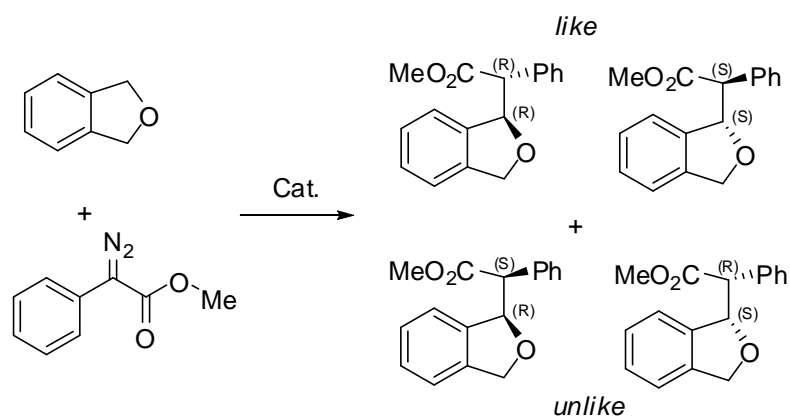
Figura 24. Estructura del Citalopram, medicamento antidepresivo e inhibidor selectivo de recaptación de la serotonina.

Una de las posibles explicaciones de los valores de enantioselectividad que se han obtenido en el capítulo anterior es el hecho de que todos los carbonos que reaccionaban tenían una mayor libertad de giro ya que no formaban parte de ningún ciclo mientras que los resultados de éteres que habían sido descritos por nuestro grupo eran todos cíclicos. Por ello se va a estudiar también la reactividad del bencil-metil éter, estructura análoga a la del 1,3-dihidroisobenzodurano pero acíclica. De esta manera se va a poder analizar la influencia de la libertad de giro de los carbonos que se ven implicados en la reacción.

5.2 PUESTA A PUNTO DEL MÉTODO DE ANÁLISIS

5.2.1 Síntesis de 2-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-2-fenil-acetato de metilo

En primer lugar se procedió a obtener una mezcla racémica de los productos de la reacción utilizando acetato de rodio ($\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$) como catalizador. Nuevamente, el punto de ebullición tan elevado del sustrato, el 1,3-dihidroisobenzofurano, supone un problema para su utilización como disolvente de la reacción ya que se dificultaría mucho el posterior tratamiento. Por ello se va a utilizar hexano como disolvente de la reacción y aprovechando además la mayor reactividad del sustrato solo dos equivalentes de sustrato por mol de diazocompuesto (Esquema 41). El diazocompuesto se añadió lentamente al matraz de reacción y una vez terminada la adición se tomó una alícuota y se analizó por cromatografía de gases para comprobar que el diazocompuesto había reaccionado completamente. Posteriormente se aislaron los productos de la reacción que no habían sido descritos anteriormente en la bibliografía y fueron identificados por RMN.



Esquema 41. Reacción de inserción de fenildiazoacetato de metilo en el C-H en posición bencílica del 1,3-dihidroisobenzofurano.

Seguidamente se llevó a cabo la asignación de las señales del espectro de RMN de ambas parejas de enantiómeros (Figura 25). La asignación de los productos como *like* y *unlike* se pudo realizar por el efecto de apantallamiento del anillo aromático del diazocompuesto en la conformación más estable, basándose en los estudios descritos en la bibliografía por el grupo de Davies^{15,23} y por el nuestro^{5,9} para el THF y otros éteres cíclicos. Davies llevó a cabo una asignación de las señales teniendo en cuenta la configuración relativa de los productos obtenidos en la reacción de inserción C-H utilizando arildiazoacetatos como precursores del carbeno. Los elevados valores de las constantes de acoplamiento que se obtienen entre los

protones de los dos centros estereogénicos, entre 8 y 11 Hz, confirmaban que la conformación preferente es la antiperiplanar donde se observan menores interacciones estéricas.

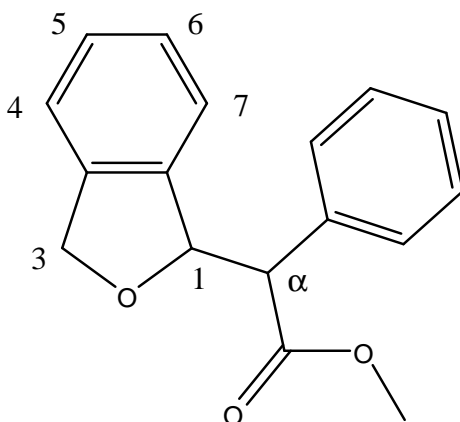


Figura 25. Estructura del producto de la reacción numerado.

Unlike 2-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-2-fenil-acetato de metilo:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,30 – 7,06 (m, 7H, Ar), 6,88 (ddd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 7,7 Hz, J = 1,2 Hz, H6), 5,97 (d, 1H, J = 7,7 Hz, H7), 5,78 (dd, 1H, J = 9,6 Hz, J = 2,4 Hz, H7), 5,10 (dd, 1H, J = 12,4 Hz, J = 2,4 Hz, H3), 5,02 (d, 1H, J = 12,4 Hz, H3'), 3,68 (d, 1H, J = 9,6 Hz, H α), 3,68 (s, 3H, OCH₃).

Like 2-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-2-fenil-acetato de metilo:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,30 – 7,06 (m, 9H, Ar), 5,85 (dd, 1H, J = 7,2 Hz, J = 2,4 Hz, H1), 4,92 (d, 1H, J = 12 Hz, H3), 4,86 (dd, 1H, J = 12 Hz, J = 2,4 Hz, H3') 3,78 (d, 1H, J = 7,2 Hz, H α), 3,67 (s, 3H, OCH₃).

La geometría de la conformación mayoritaria de los productos implicaba que algunos protones del sustrato sufren un apantallamiento debido a la nube electrónica del anillo aromático. En función de la configuración relativa de la molécula, los protones colocados en la zona apantallada experimentarán una disminución de los desplazamientos químicos de dichos protones.

En el caso de los productos de inserción en 1,3-dihidroisobenzofurano las constantes de acoplamiento entre los protones α y 3 (J = 9,6Hz y 7,2Hz) son compatibles con una conformación mayoritaria antiperiplanar. En la representación de Fischer de esta conformación se observa que los protones 6 y 7 quedan dentro de la zona de influencia del anillo aromático en el caso de los isómeros *unlike* y fuera de ella para el caso de los *like* (Figura 26). En el caso de la primera pareja de enantiómeros

se observa que sufren un apantallamiento y salen a desplazamientos menores (el H6 aproximadamente -0,3 ppm y el H7 -1.3 ppm) por lo que se puede asignar una estereoquímica *unlike*.

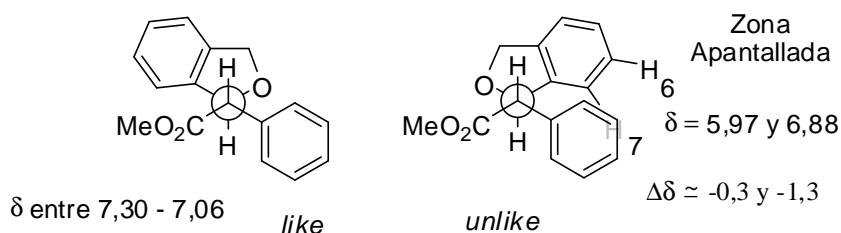


Figura 26. Proyecciones de Newmann de los productos de la reacción de inserción C-H en 1,3-dihidroisobenzofurano utilizando fenildiazoacetato de metilo.

Se ha utilizado el mismo patrón interno y el mismo método de análisis por cromatografía de gases que para todos los sustratos anteriores con el fin de evitar introducir otros factores que falseen la comparación de los resultados entre un sustrato y otro. Se procedió a elaborar una recta de calibrado para la determinación del rendimiento en 2-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-2-fenil-acetato de metilo. Para ello se prepararon una serie de disoluciones con diferente concentración relativa entre producto y patrón interno.

El equipo y las condiciones de trabajo que se han utilizado son las siguientes:

- ❖ Columna: HP-5 (30 m x 0,32 mm x 0,25 μ m)
- ❖ Temperatura del detector: 250°C
- ❖ Temperatura del inyector: 230°C
- ❖ Gas portador: Helio
- ❖ Presión de cabeza de columna: 20 p. s. i.
- ❖ Programa de temperaturas: 100°C (3 min); 15°C/min hasta 200°C (10 min); 30°C/min hasta 250°C (10 min)

Los tiempos de retención de los productos fueron los siguientes:

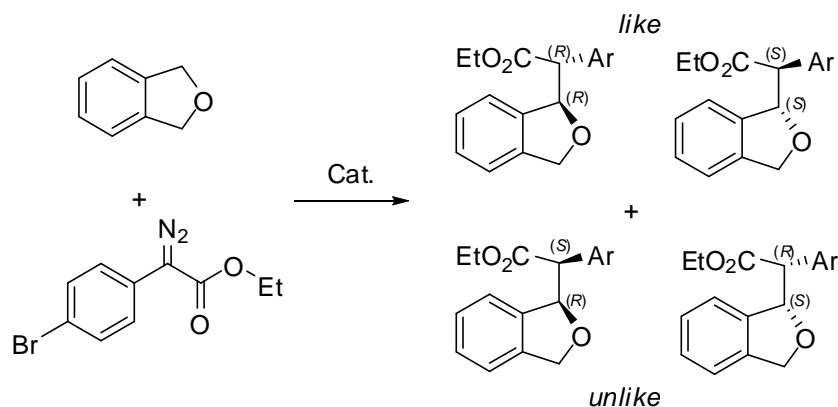
- $t_r = 1,1$ min, decano (patrón interno)
- $t_r = 1,7$ min, 1,3-dihidroisobenzofurano
- $t_r = 5,0$ min, fenildiazoacetato de metilo
- $t_r = 10,7$ min, *Unlike* 2-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-2-fenil-acetato de metilo
- $t_r = 11,0$ min, *Like* 2-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-2-fenil-acetato de metilo

Para la determinación de los valores de enantioselectividad se ha utilizado la cromatografía de líquidos de alta resolución:

- ✓ Columna: Chiralcel IC; 0,46 cm x 25 cm.
- ✓ Composición: Hexano 95 – Isopropanol 5 (Flujo: 1 ml/min)
- ✓ $\lambda = 220$ nm.
- ✓ Tiempos de elución: 12,9 min y 15,1 min productos *like*
13,9 min y 17,0 min productos *unlike*

5.2.2 Síntesis de 2-(4-bromofenil)-2-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-acetato de etilo

Se procedió de la misma forma que para la otra reacción con 1,3-dihidroisobenzofurano, obteniendo una mezcla racémica de los productos de la reacción utilizando acetato de rodio ($\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$) como catalizador y las mismas condiciones de trabajo. Dado que los productos de esta reacción tampoco habían sido descritos anteriormente en la bibliografía se ha realizado un estudio de RMN para una identificación satisfactoria (Esquema 42).



Esquema 42. Reacción de inserción de 4-bromofenildiazoacetato de etilo en el C-H en posición bencílica del 1,3-dihidroisobenzofurano.

Para determinar la configuración relativa de las parejas de enantiómeros se siguió el mismo procedimiento descrito en el apartado anterior basándose en el efecto de apantallamiento que producen los anillos aromáticos en las señales de algunos de los protones. Seguidamente se llevó a cabo la asignación de las señales del espectro de RMN de ambas parejas de enantiómeros (Figura 27):

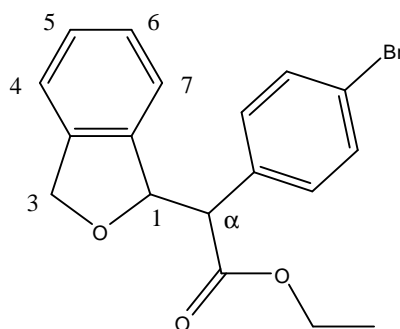


Figura 27. Estructura del producto de la reacción numerado.

Unlike 2-(4-bromofenil)-2-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-acetato de etilo:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,50 – 7,46 (m, 2H, Ar), 7,27 – 7,14 (m, 4H, Ar), 7,02 (ddd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 7,7 Hz, J = 0,7 Hz, H6), 6,21 (d, 1H, J = 7,7 Hz, H7), 5,79 (dd, 1H, J = 9,3 Hz, J = 2 Hz, H1), 5,13 (dd, 1H, J = 12,2 Hz, J = 2 Hz, H3), 5,06 (d, 1H, J = 12,2 Hz, H3'), 4,28 – 4,12 (m, 2H, CH₂CH₃), 3,72 (d, 1H, J = 9,3 Hz, H_α), 1,24 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₂CH₃).

Like 2-(4-bromofenil)-2-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-acetato de etilo:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,42 – 7,38 (m, 2H, Ar), 7,27 – 7,14 (m, 6H, Ar), 5,88 (dd, 1H, J = 7,1 Hz, J = 2,5 Hz, H1), 4,99 (d, 1H, J = 12,7 Hz, H3), 4,91 (dd, 1H, J = 12,7 Hz, J = 2,5 Hz, H3'), 4,28 – 4,12 (m, 2H, CH₂CH₃), 3,79 (d, 1H, J = 7,1 Hz, H_α), 1,23 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₂CH₃).

Como en el apartado anterior, si nos fijamos en la constante de acoplamiento de entre los protones α y 1 (J = 9,3 Hz y 7,1 Hz) podemos asumir que la conformación mayoritaria será la antiperiplanar. En la representación de Fischer de esta conformación se observa que los protones 6 y 7 quedan dentro de la zona de influencia del anillo aromático en el caso de los isómeros *unlike* y fuera de ella para el caso de los *like* (Figura 28). En el caso de la primera pareja de enantiómeros se observa que sufren un apantallamiento y salen a desplazamientos menores (el H6 aproximadamente -0,2 ppm y el H7 -0,9 ppm) por lo que se puede asignar a los diastereómeros *unlike*.

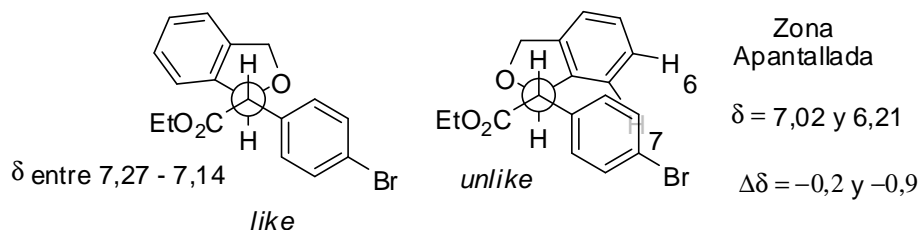


Figura 28. Proyecciones de Newmann de los productos de la reacción de inserción C-H en 1,3-dihidroisobenzofurano utilizando 4-bromofenildiazoacetato de etilo.

Se ha utilizado el mismo patrón interno y el mismo método de análisis por cromatografía de gases que para todos los sustratos anteriores con el fin de evitar introducir otros factores que falseen la comparación de los resultados entre un sustrato y otro. El equipo y las condiciones de trabajo que se han utilizado son las siguientes:

- ❖ Columna: HP-5 (30 m x 0,32 mm x 0,25 μ m)
- ❖ Temperatura del detector: 250°C
- ❖ Temperatura del inyector: 230°C
- ❖ Gas portador: Helio
- ❖ Presión de cabeza de columna: 20 p. s. i.
- ❖ Programa de temperaturas: 100°C (3 min); 15°C/min hasta 200°C (10 min); 30°C hasta 250°C (10 min)

Los tiempos de retención de los productos fueron los siguientes:

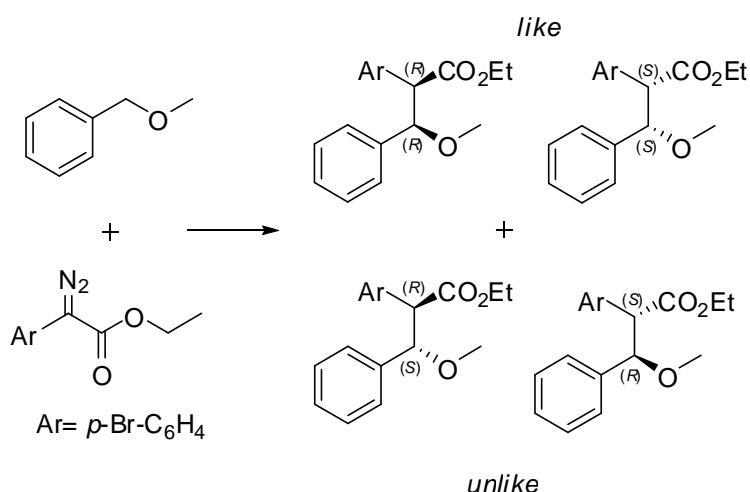
- $t_r = 1,1$ min, decano (patrón interno)
- $t_r = 1,7$ min, 1,3-dihidroisobenzofurano
- $t_r = 7,7$ min, 4-bromofenildiazoacetato de etilo
- $t_r = 15,6$ min, *Unlike* 2-(4-bromofenil)-2-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-acetato de etilo
- $t_r = 16,4$ min, *Like* 2-(4-bromofenil)-2-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-acetato de etilo

Para la determinación de los valores de enantioselectividad se ha utilizado la cromatografía de líquidos de alta resolución:

- ✓ Columna: Chiralcel IC; 0,46 cm x 25 cm.
- ✓ Flujo: 0,8 ml/min.
- ✓ Composición: Hexano 99,5 – Isopropanol 0,5.
- ✓ $\lambda = 220$ nm.
- ✓ Tiempos de elución: 38,6 min y 41,4 min productos *like*
43,3 min y 49,3 min productos *unlike*

5.2.3 Síntesis de 2-(4-bromofenil)- 3-fenil-3-metoxi-propanoato de etilo

Se procedió de la misma forma que para la reacción con 1,3-dihidroisobenzofurano, obteniendo una mezcla racémica de los productos de la reacción en primer lugar utilizando acetato de rodio ($\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$) como catalizador y las mismas condiciones de trabajo. Los productos de esta reacción (Esquema 43) han sido identificados por comparación de los espectros de ^1H -RMN con los que habían sido descrito en la bibliografía para los isómeros *treo* y *eritro* del 2,3-difenil-3-metoxi-propanoato de metilo.¹¹⁷



Esquema 43. Reacción de inserción de fenildiazoacetato de metilo en el C-H en posición bencílica del bencil metil éter.

Unlike 2-(4-bromofenil)-3-fenil-3-metoxi-propanoato de etilo:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,25 (d, 2H, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,19 - 7,14 (m, 3H), 7,06 - 7,01 (m, 2H), 6,97 (d, 2H, $J = 8,4\text{Hz}$), 4,63 (d, 1H, $J = 10,5\text{ Hz}$), 4,22 (m, 2H), 3,76 (d, 1H, $J = 10,5\text{ Hz}$), 3,22 (s, 3H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,2\text{Hz}$).

Like 2-(4-bromofenil)-3-fenil-3-metoxi-propanoato de etilo:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,91 (d, 2H, $J = 8,8\text{ Hz}$), 7,67 (d, 2H, $J = 8,8\text{ Hz}$), 7,36 - 7,23 (m, 5H), 4,69 (d, 1H, $J = 9,6\text{ Hz}$), 3,88 (m, 2H), 3,84 (d, 1H, $J = 9,6\text{ Hz}$), 3,07 (s, 3H), 0,96 (t, 3H, $J = 7,2\text{Hz}$).

La asignación de los productos como *like* y *unlike* se ha basado en los espectros de ^1H -RMN del 2,3-difenil-3-metoxi-propanoato de metilo¹¹⁷ y de otros compuestos relacionados.¹¹⁸ Si nos fijamos en el alto valor de la constante de acoplamiento en el sistema CH-CH ($J = 10,4\text{Hz}$ y $9,6\text{Hz}$) podemos asumir de nuevo que la conformación mayoritaria será la antiperiplanar. En representación de Fischer de esta conformación se observa que los protones de los anillos aromáticos quedan dentro de la zona de influencia del otro anillo aromático en el caso de los isómeros *unlike* y fuera de ella para el caso de los *like* (Figura 29). En el anillo aromático que proviene del diazocompuesto vemos un descenso de los desplazamientos químicos de -0,70 y -0,66 ppm y en el caso del anillo aromático que viene del sustrato se observa una variación de -0,15 ppm por lo que se puede asignar al compuesto *unlike*. Por otra parte, en los isómeros *like* es el metilo del grupo metoxi el que queda dentro de la zona de apantallamiento y se puede observar una variación de -0,15 ppm.

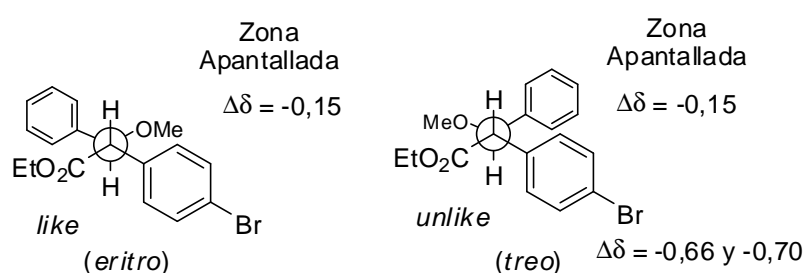


Figura 29. Proyecciones de Newmann de los productos de la reacción de inserción C-H en bencil metil éter utilizando 4-bromofenildiazoacetato de etilo.

Se ha utilizado el mismo patrón interno y el mismo método de análisis por cromatografía de gases que para todos los sustratos anteriores con el fin de evitar

introducir otros factores que falseen la comparación de los resultados entre un sustrato y otro. Para ello se prepararon una serie de disoluciones con diferente concentración relativa entre producto y patrón interno.

El equipo y las condiciones de trabajo que se han utilizado son las siguientes:

- ❖ Columna: HP-5 (30 m x 0,32 mm x 0,25 μ m)
- ❖ Temperatura del detector: 250°C
- ❖ Temperatura del inyector: 230°C
- ❖ Gas portador: Helio
- ❖ Presión de cabeza de columna: 20 p. s. i.
- ❖ Programa de temperaturas: 50°C (3 min); 5°C/min hasta 70°C (0 min); 15°C/min hasta 200°C (10 min); 30°C hasta 250°C (5 min)

Los tiempos de retención de los productos fueron los siguientes:

t_r = 5,1 min, bencil metil éter

t_r = 5,5 min, decano (patrón interno)

t_r = 14,7 min, 4-bromofenildiazoacetato de etilo

t_r = 17,8 min *Unlike* 2-(4-bromofenil)-3-fenil-3-metoxi-propanoato de etilo

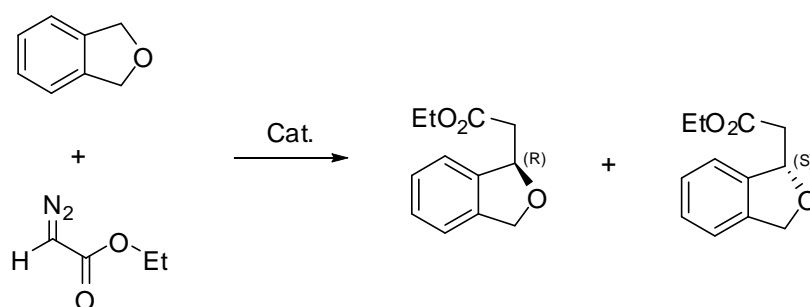
t_r = 18,3 min, *Like* 2-(4-bromofenil)-3-fenil-3-metoxi-propanoato de etilo

Para la determinación de los valores de enantioselectividad se ha utilizado la cromatografía de líquidos de alta resolución:

- ✓ Columna: Chiralcel IA; 0,46 cm x 25 cm.
- ✓ Flujo: 1 ml/min.
- ✓ Composición: Hexano 99,5 – Isopropanol 0,5 durante 20 minutos; gradiente de polaridad hasta alcanzar Hexano 98 – Isopropanol 2, en el minuto 40.
- ✓ λ = 220 nm.
- ✓ Tiempos de elución: 8,2 min y 14,1 min (Productos *like*)
11,6 min y 36,9 min (Productos *unlike*)

5.2.4 Síntesis de 2-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-acetato de etilo

De la misma forma que para las otras dos reacciones con 1,3-dihidroisobenzofurano, se procedió a obtener en primer lugar una mezcla racémica de los productos de la reacción en una reacción catalizada por $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (Esquema 44). Una vez comprobado que todo el diazocompuesto había reaccionado se aislaron los diferentes productos de la reacción para su identificación por RMN. Se usó hexano como disolvente de la reacción y dos equivalentes del sustrato por cada mol de diazocompuesto. En este caso solo se va a formar un centro estereogénico por lo que solo se formarán dos productos, una pareja de enantiómeros.



Esquema 44. Reacción de inserción de diazoacetato de etilo en el C-H en posición bencílica del 1,3-dihidroisobenzofurano.

Se llevó a cabo la asignación de las señales del espectro de RMN (Figura 30):

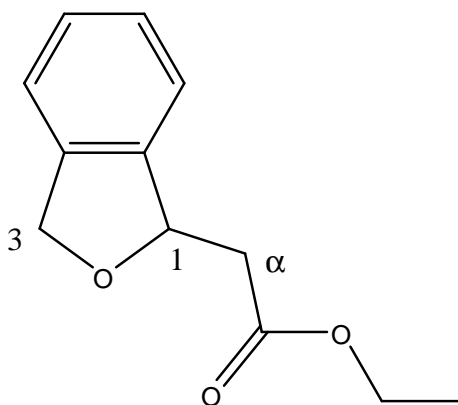


Figura 30. Estructura del producto de la reacción numerado.

2-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-acetato de etilo:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,26 – 7,10 (m, 4H, Ar), 5,67 (m, 1H, H1), 5,14 (dd, 1H, $J = 12,8$ Hz, $J = 2,8$ Hz, H3), 5,09 (dd, 1H, $J = 12,8$ Hz, H3'), 4,2 (c, 2H, $J = 7,6$ Hz, CH_2CH_3), 2,77 (m, 2H, Ha), 1,27 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz, CH_2CH_3).

Se ha utilizado el mismo patrón interno para el análisis por cromatografía de gases que para todos los sustratos anteriores con el fin de evitar introducir otros factores que falseen la comparación de los resultados entre un sustrato y otro. Posteriormente, se procedió a elaborar una recta de calibrado para la determinación del rendimiento en 2-(1,3-dihidroisobenzofuranil)-acetato de etilo. Para ello se prepararon una serie de disoluciones con diferente concentración relativa entre producto y patrón interno.

El equipo y las condiciones de trabajo que se han utilizado son las siguientes:

- ❖ Columna: SPB®-5 (5,5% fenilsilicona) (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm)
- ❖ Temperatura del detector: 250°C
- ❖ Temperatura del inyector: 230°C
- ❖ Gas portador: Helio
- ❖ Presión de cabeza de columna: 20 p. s. i.
- ❖ Programa de temperaturas: 70°C (3 min); 15°C/min hasta 200°C (5 min); 30°C hasta 250°C (10 min)

Los tiempos de retención de los productos fueron los siguientes:

- t_r = 3,2 min, diazoacetato de etilo
- t_r = 5,5 min, decano (patrón interno)
- t_r = 6,7 min, 1,3-dihidroisobenzofurano
- t_r = 12,1 min, 2-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-acetato de etilo

Para la determinación de los enantioselectividad se ha utilizado la cromatografía de líquidos de alta resolución:

- ✓ Columna: Chiralcel OD; 0,46 cm x 25 cm.
- ✓ Flujo: 1 ml/min.
- ✓ Composición: Hexano 95 – Isopropanol 5.
- ✓ λ = 220 nm.
- ✓ Tiempos de elución: 16,4 min (enantiómero 1)
18,5 min (enantiómero 2)

5.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.3.1 Resultados de la reacción de inserción entre 1,3-dihidroisobenzofurano y fenildiazoacetato de metilo

Tabla 20. Resultados obtenidos en la reacción de inserción entre 1,3-dihidroisobenzofurano y fenildiazoacetato de metilo.

Catalizador	T ^a	Rdto.	Unlike/Like	%ee Unlike	%ee Like
Rh ₂ (AcO) ₄	68°C	30%	45/55	-	-
Cu(OTf) ₂	68°C	13%	24/76	-	-
Lap-Cu	68°C	35%	48/52	-	-
Box(Ph)/Cu(OTf) ₂	68°C	24%	58/42	49%	27%
Box(ⁱ Pr)/Cu(OTf) ₂	68°C	15%	43/57	35%	49%
Azabox(ⁱ Pr)/Cu(OTf) ₂	68°C	20%	53/47	51%	17%
Lap-Cu/Box(Ph)	68°C	68%	88/12	74%	41%
Lap-Cu/Box(ⁱ Pr)	68°C	65%	68/32	29%	25%
Lap-Cu/Azabox(ⁱ Pr)	68°C	81%	87/13	55%	14%

En primer lugar se llevó a cabo la reacción utilizando varios catalizadores aquirales (Tabla 20). Se decidió utilizar como temperatura de trabajo la de reflujo del disolvente, hexano. Uno de los catalizadores de referencia que se va a usar es el acetato de rodio, catalizador comercial, y que presenta en la reacción un valor de rendimiento de un 30%. Si comparamos este rendimiento con el que se obtiene al utilizar la sal de cobre en ausencia de cualquier tipo de ligando podemos ver que el rendimiento es superior. Cabe destacar que si bien el rendimiento de la sal de cobre es bajo, es muy superior a los resultados que se han obtenido a lo largo de este trabajo para el resto de sustratos bencílicos demostrando el papel del oxígeno en la reactividad del sustrato y/o en la solubilización parcial del catalizador. Con el catalizador sobre laponita se observa un fuerte incremento del rendimiento (del 13% al 35%) que pone de manifiesto una vez más la importancia de la naturaleza heterogénea de los catalizadores.

Respecto a los valores de diastereoselectividad, se observa como para el caso del rodio se obtiene casi una mezcla 50/50 de los isómeros *unlike* y *like*. Por el

contrario con la sal de cobre se obtiene una preferencia significativa hacia los isómeros *like*. Esta distribución de productos cambia si se lleva a cabo la reacción utilizando el catalizador heterogéneo, obteniéndose de nuevo una mezcla prácticamente 50/50.

Cuando se emplean ligandos de tipo bis(oxazolina) los valores de rendimiento mejoran solo de manera marginal hasta el 24% en el mejor de los casos. Se observa que el ligando Azabox(ⁱPr) presenta un rendimiento ligeramente superior al Box(ⁱPr) algo que podría ser explicado por un posible efecto electrónico al formarse un complejo con una mayor estabilidad que produce una mayor cesión de electrones y se obtiene un carbeno menos electrófilo.¹¹⁹ En cuanto a la diastereoselectividad todos los resultados son cercanos a la distribución 50/50 lo que demuestra la influencia significativa del ligando en el curso de la reacción, que se iguala al valor obtenido con rodio o con Lap-Cu, posiblemente por efecto estérico en torno al carbono carbénico.

En cuanto a los valores de enantioselectividad, se obtienen resultados dispares. Cabe destacar que los valores de enantioselectividad del par de enantiómeros mayoritario son mayores que los del par minoritario. En el caso de los productos *unlike* se obtiene hasta un 51% ee cuando se utiliza Azabox(ⁱPr) como ligando, valor cae hasta un 35% ee cuando se utiliza Box(ⁱPr). Si se cambia de sustituyente del ligando y se utiliza Box(Ph) se obtiene un 49% ee, igualándose prácticamente el mejor de los resultados con sustituyentes isopropilo. Dentro de los productos *like* los mejores resultados se obtienen con el ligando Box(ⁱPr) con un 49% ee. Cuando se utiliza la Azabox(ⁱPr), la enantioselectividad cae hasta un 17% ee mientras que con la Box(Ph) se alcanza un discreto 27% ee.

En el caso de los catalizadores inmovilizados los valores de rendimiento muestran un fuerte incremento pasándose de valores que rondaban el 20% en fase homogénea a valores de hasta un 81%. Este incremento no puede ser explicado únicamente por la presencia del soporte ya que cuando se lleva a cabo la reacción con Lap-Cu se alcanzan valores muy inferiores, siendo por tanto el efecto combinado de ligando y soporte lo que permite potenciar la reacción. Este efecto combinado se observa también en la diastereoselectividad. Tanto el soporte como el ligando tienden a favorecer a los isómeros *unlike*, por lo que se alcanzan selectividades de casi el 90% de preferencia *unlike*.

Los valores de enantioselectividad, presentan fuertes diferencias con los valores obtenidos en fase homogénea. Dentro de los productos *unlike* (mayoritarios en todos los casos) se alcanza un 74% ee, con el catalizador Lap-Cu/Box(Ph) y un 55% y 29% con los catalizadores que presentan grupos isopropilos en su estructura. En el caso de los productos *like* (minoritarios en todos los casos) se observa la misma tendencia obteniéndose los mejores resultados con Lap-Cu/Box(Ph). Dentro de los ligandos con grupos isopropilo en este caso es el ligando Box(ⁱPr) mejor que el Azabox(ⁱPr).

Al comparar los resultados de los catalizadores inmovilizados con los de sus análogos homogéneos se comprueban que existen dos tipos de comportamiento. Los ligandos con grupos isopropilo presentan poca variación de la enantioselectividad, e incluso una cierta disminución en el caso de la Box(ⁱPr). Por el contrario la Box(Ph) conduce a una mejora significativa de ambas enantioselectividades, llegando hasta el 74% ee en el caso de los diastereómeros *unlike*.

Tabla 21. Estudio de recuperación de los catalizadores heterogéneos llevado a cabo para la reacción entre 1,3-dihidroisobenzofurano y fenildiazoacetato de metilo.

Catalizador	Rdto.	Unlike/Like	%ee Unlike	%ee Like
Lap-Cu/Box(Ph)	68%	88/12	74%	41%
Lap-Cu/Box(Ph) (Rec 1)	73%	84/16	71%	22%
Lap-Cu/Box(Ph) (Rec 2)	32%	81/19	61%	12%
Lap-Cu/Box(ⁱ Pr)	65%	68/32	29%	25%
Lap-Cu/Box(ⁱ Pr) (Rec 1)	61%	68/32	27%	28%
Lap-Cu/Box(ⁱ Pr) (Rec 2)	24%	63/37	n.d.	n.d.
Lap-Cu/Azabox(ⁱ Pr)	81%	87/13	55%	14%
Lap-Cu/Azabox(ⁱ Pr) (Rec 1)	80%	87/13	53%	25%
Lap-Cu/Azabox(ⁱ Pr) (Rec 2)	71%	85/15	54%	28%
Lap-Cu/Azabox(ⁱ Pr) (Rec 3)	79%	85/15	75%	35%

Dados los más que aceptables resultados obtenidos en la primera reacción se ha estudiado también la recuperabilidad de los catalizadores heterogéneos (Tabla 21). Se observan dos comportamientos marcadamente diferentes. Por un lado las dos bis(oxazolinas), y por el otro la azabis(oxazolina). En el caso de las primeras se puede

ver como el rendimiento de la reacción se mantiene en la primera recuperación y cae en la segunda recuperación a la mitad. Esta caída de rendimiento es algo que se observa cuando la quimioselectividad de la reacción no es muy buena como ya se ha visto en el capítulo anterior. La formación de algunos subproductos puede envenenar el catalizador y provocar una pérdida de eficacia del mismo tal y como se ha visto para otros sustratos anteriormente estudiados. Por otro lado, está el caso de la Azabox(ⁱPr) donde el rendimiento se mantiene constante en torno a valores del 80% durante tres recuperaciones, completándose así 4 ciclos sin pérdida de actividad.

Los valores de diastereoselectividad se mantienen en la recuperación sin observar cambios significativos a lo largo de los diferentes ciclos de reacción. Los valores de enantioselectividad se mantienen estables, aunque sufren una ligera caída en ciclos posteriores cuando se utilizan ligandos Box. Una posible explicación a este fenómeno puede ser que se produzca una pérdida parcial de ligando que sea sustituido por subproductos. Este proceso es más favorable en los ligandos bis(oxazolina) que en los azabis(oxazolina) ya que los complejos Azabox-Cu son más estables. Además, al obtenerse un mayor rendimiento, es decir una mayor quimioselectividad, se forman menos subproductos que puedan envenenar el catalizador.

Si comparamos estos resultados con los que se obtienen en la reacción con THF nos podemos hacer una idea de cómo influye la presencia de un anillo aromático sobre el transcurso de la reacción. En los valores de diastereoselectividad es probablemente donde se encuentra la mayor diferencia ya que si bien en ambos casos se obtienen los productos *unlike*, la disposición relativa de los sustituyentes es la contraria debido al cambio de prioridad de los sustituyentes (Figura 31).

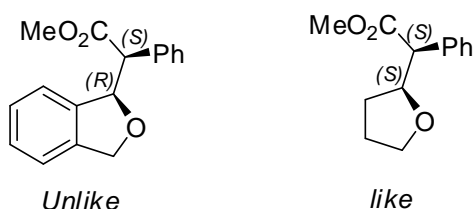


Figura 31. Estructura de uno de los productos de la reacción de inserción en THF y 1,3-dihidroisobenzofurano.

Para explicar esta inversión de la diastereoselectividad hay que fijarse en los estados de transición que se generan para ambos sustratos (Figura 32). Con el fin de evitar confusiones, vamos a utilizar la nomenclatura *sin-anti* que refleja mejor la disposición espacial de los sustituyentes, ya que existe un cambio de prioridad en los sustituyentes y por tanto la terminología *like/unlike* puede conducir a confusión.

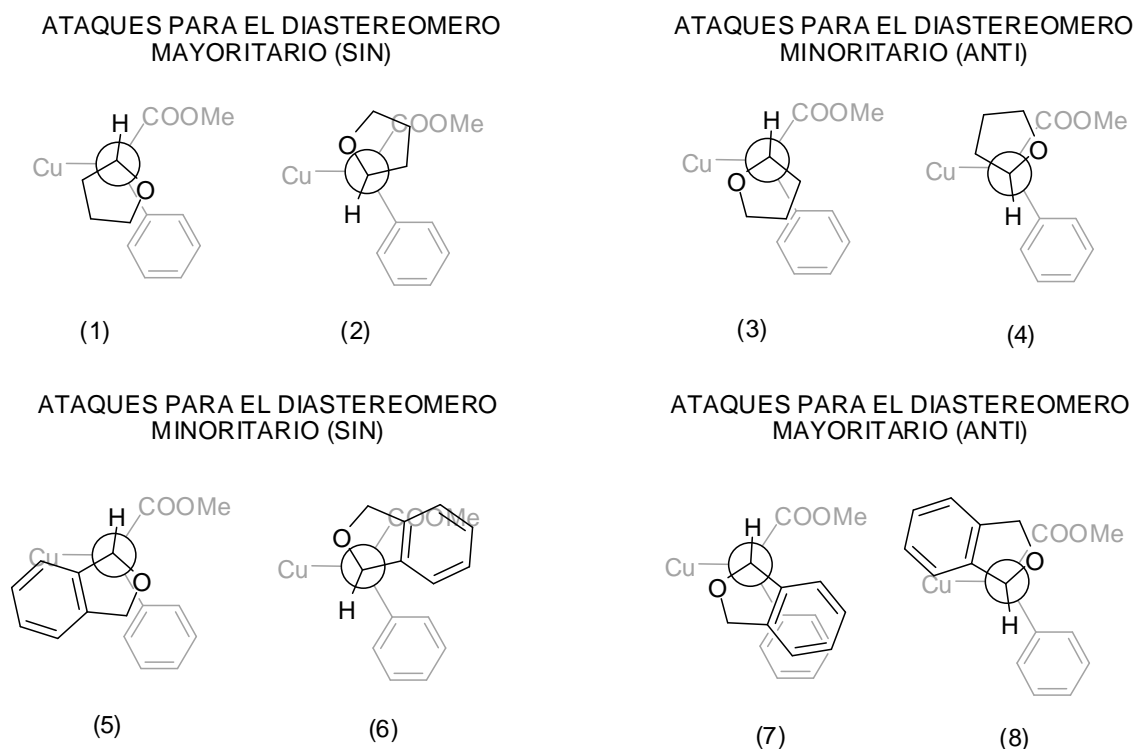


Figura 32. Estructura de los diferentes ataques posibles en las reacciones de inserción del THF y el 1,3-dihidroisobenzofurano.

En el caso del THF de los 4 ataques que se pueden producir el más favorable es el (1). En el caso de los ataques (2) y (4) se producen repulsiones estéricas entre el grupo éster y el anillo del furano. Por su parte en el (3) las repulsiones son entre el furano y el anillo aromático. En el (1) se observa además una distancia entre el hidrógeno del carbono 2 y el carbonilo del éster compatible con la formación de un puente de hidrógeno, consecuencia posiblemente del desarrollo de carga positiva en ese carbono del sustrato, lo que puede producir una estabilización adicional.¹²⁰

Esta situación cambia sustancialmente cuando el sustrato es el 1,3-dihidroisobenzofurano. El mayor volumen del sustrato conlleva que en los ataques (5) y (8) se produzcan repulsiones estéricas entre el anillo del isobenzofurano y los sustituyentes del ligando del complejo (omitidos para simplificar la figura y que se encuentran próximos al átomo de Cu). Las estructuras (6) y (8) van a generar

repulsiones estéricas entre el anillo del furano y el éster, al igual que ocurría en las estructuras (2) y (4) del THF. Por lo tanto, es la estructura (7) la que debería conducir hacia los productos mayoritarios. La disposición espacial permitiría la interacción de tipo puente de hidrógeno, similar a la que se observa para el THF, además de que se puede generar una estabilización adicional por interacciones de tipo “ π -stacking” entre los dos anillos aromáticos (el que proviene del diazocompuesto y el del 1,3-dihidroisobenzofurano). De esta manera se podría explicar el cambio de diastereoselectividad que se produce en la reacción.

Siguiendo con la comparación de los resultados obtenidos entre THF y 1,3-dihidroisobenzofurano, en fase homogénea los rendimientos obtenidos con el isobenzofurano son sensiblemente inferiores a los que se obtienen con THF (alrededor de un 20% con 1,3-dihidroisobenzofurano y entre un 50% y un 80% con THF). Esta diferencia puede tener su origen en el hecho de que aquí el sustrato se añade en cantidades estequiométricas mientras que el THF es el disolvente y por lo tanto se utiliza en un gran exceso mejorando la quimioselectividad. Los valores de enantioselectividad son ligeramente superiores en el caso del THF.

Cuando la reacción tiene lugar en fase heterogénea, la situación cambia y con THF se obtienen peores rendimientos, siendo con Lap-Cu/Azabox(ⁱPr) donde se observa una mayor diferencia (50% rendimiento con THF frente al 81% obtenido con el 1,3-dihidroisobenzofurano). Los valores de diastereoselectividad también muestran una mejoría cuando se utiliza 1,3-dihidrobenzofurano como sustrato (pasan de un 60/40 con Lap-Cu/Azabox(ⁱPr) y un 75/25 con Lap-Cu/Box(Ph), a valores cercanos a 90/10). En los valores de enantioselectividad de los productos mayoritarios, el THF muestra resultados ligeramente mejores con Lap-Cu/Box(Ph) (84% ee frente a un 74% ee con el derivado del benzofurano) y similares en el caso de Lap-Cu/Azabox(ⁱPr). Se puede observar como al de introducir un anillo aromático en el sustrato se mejoran los valores de rendimiento y diastereoselectividad cuando la reacción tiene lugar en fase heterogénea.

5.3.2 Resultados de la reacción de inserción entre 1,3-dihidroisobenzofurano y 4-bromofenildiazaacetato de etilo

En la Tabla 22 se muestran los resultados obtenidos con los catalizadores quirales utilizados en el estudio inicial de la reacción. Estos resultados indican una

clara mejoría para el catalizador de rodio (acetato de rodio) frente a los obtenidos en el caso de la reacción con fenildiazoacetato de metilo (se pasa de un 30% de rendimiento a un 72%).

Tabla 25. Resultados obtenidos en la reacción de inserción entre 1,3-dihidroisobenzofurano y 4-bromofenildiazoacetato de etilo.

Catalizador	T ^a	Rdto.	Unlike/Like	%ee Unlike	%ee Like
Rh ₂ (AcO) ₄	68°C	72%	35/65	-	-
Cu(OTf) ₂	68°C	14%	29/71	-	-
Lap-Cu	68°C	29%	53/47	-	-
Box(Ph)/Cu(OTf) ₂	68°C	33%	67/33	n.d.	n.d.
Box(ⁱ Pr)/Cu(OTf) ₂	68°C	24%	73/27	71%	32%
Azabox(ⁱ Pr)/Cu(OTf) ₂	68°C	58%	80/20	83%	42%
Lap-Cu/Box(Ph)	68°C	95%	91/9	78%	32%
Lap-Cu/Box(ⁱ Pr)	68°C	47%	77/23	46%	22%
Lap-Cu/Azabox(ⁱ Pr)	68°C	88%	91/9	85%	10%

Si se comparan los resultados obtenidos para los dos catalizadores de cobre se observa que son prácticamente idénticos. Los valores de diastereoselectividad con rodio muestran una ligera tendencia hacia la formación de los productos *like* aumentando el porcentaje de estos en un 10% mientras que en los catalizadores de cobre los valores de diastereoselectividad son similares a los obtenidos en el apartado anterior: el catalizador homogéneo muestra una mayor preferencia hacia los *like* y el catalizador heterogéneo produce una mezcla al 50% prácticamente, aunque la tendencia es a favorecer muy ligeramente a los *unlike*. Por tanto la tendencia de la presencia del átomo de bromo en posición para, en el diazocompuesto, tiene efectos muy distintos en los casos del rodio y el cobre.

Los resultados con los complejos de tipo bis(oxazolona)-cobre en fase homogénea muestran como la formación del complejo con un ligando produce un notable incremento del rendimiento para el caso de la Azabox(ⁱPr), pasándose de un 14% de rendimiento en ausencia de ligando a casi un 60%. Este fenómeno se produce también para los otros dos ligandos quirales que se han estudiado aunque de manera menos intensa (un 10% de incremento en el caso de la Box(ⁱPr) y un 20% en el caso

de la Box(Ph)). De nuevo parece que la donación electrónica en la azabox es altamente beneficiosa. Cabe destacar también que se observa una mejora con respecto de los rendimientos que se han obtenido cuando se ha utilizado el fenildiazoacetato, de modo que el efecto del bromo es más favorable cuando hay ligandos en el catalizador.

En los valores de diastereoselectividad también se produce un fuerte cambio. En ausencia de ligando se obtiene una relación 29/71 a favor de los productos *like* que se invierte completamente al utilizar un complejo de cobre. Para los tres ligandos se obtiene de forma mayoritaria los productos *unlike* con una relación 80/20 en el caso de Azabox(ⁱPr), 73/27, para la Box(ⁱPr) y 67/33 para la Box(Ph). En cuanto a la inducción asimétrica en el caso de la Box(Ph) no se pudieron medir los resultados por culpa de una serie de impurezas que falseaban los datos del HPLC. En el caso de los otros dos ligandos, los valores de enantioselectividad de los productos *unlike* muestran un muy buen comportamiento alcanzándose más de un 70% ee para la Box(ⁱPr) y más de un 80% ee para Azabox(ⁱPr). Los valores de exceso enantiomérico de los productos *like*, minoritarios, son aproximadamente la mitad (32% y 42% respectivamente).

Si se comparan estos resultados con los obtenidos en la reacción con fenildiazoacetato de metilo se puede observar que el rendimiento de la reacción se ve incrementado notablemente, duplicándose la cantidad de productos que se obtiene. Los valores de diastereoselectividad también muestran una mejoría cuando se utiliza el diazocompuesto que incorpora bromo, pasándose de obtener mezclas casi al 50% de productos *like* y *unlike* a obtenerse de forma muy mayoritaria los productos *unlike*. En el tercero de los parámetros que estamos estudiando, la enantioselectividad, se confirma la mejoría de la reacción con 4-bromofenildiazoacetato de etilo ya que se obtiene alrededor de un 30% más de exceso enantiomérico (de valores en torno al 30 y 50 a valores en torno al 70% y 80%) en los productos mayoritarios.

El siguiente parámetro a estudiar es cómo afecta heterogenización de los catalizadores sobre la reacción. Los valores de rendimiento que se obtienen son muy elevados en el caso de la Azabox(ⁱPr) y casi cuantitativos en el caso de la Box(Ph). Cuando el ligando que se utiliza para formar el catalizador es la Box(ⁱPr) se observa /que el rendimiento es mucho más bajo (cercano al 50%). Si comparamos estos resultados con los obtenidos en fase homogénea podemos ver que en los tres casos se produce un incremento notable del rendimiento, de hasta un 60% en el mejor de los casos.

Los valores de diastereoselectividad muestran una clara preferencia por la formación de los productos *unlike*. Cabe destacar que con la Box(Ph) y la Azabox(ⁱPr) se ha logrado obtener más de un 90% de productos *unlike*, valor este un poco menor para el caso de la Box(ⁱPr) donde solo se alcanza un 77%. Si comparamos estos valores con los correspondientes catalizadores homogéneos vemos como la tendencia hacia la formación de productos *unlike* que se observaba al introducir un ligando quiral en el catalizador, va todavía más allá. En el caso de la Box(Ph) se logra pasar de una relación 67/33 a una relación 91/9, multiplicando así la diastereoselectividad de esta reacción por 5. Esta mejora también es perceptible en el caso de la Azabox(ⁱPr) pasándose de una relación 80/20 a una relación 91/9. Sin embargo, en el caso de la Box(ⁱPr) volvemos a obtener unos resultados mucho más discretos con un ligero incremento del porcentaje de productos *unlike*.

Por último, los valores de enantioselectividad de los productos *unlike* confirman el excelente comportamiento de los catalizadores Lap-Cu/Box(Ph) y Lap-Cu/Azabox(ⁱPr), y que el catalizador Lap-Cu/Box(ⁱPr) está un poco por debajo en sus prestaciones para este sustrato. Con Lap-Cu/Azabox(ⁱPr) se alcanza hasta un 85% ee mientras que con Lap-Cu/Box(Ph) se alcanza un 78% ee. Estos valores se ven reducidos al 46% cuando es Lap-Cu/Box(ⁱPr) el catalizador utilizado. Los valores de enantioselectividad de los productos *like* son inferiores a los obtenidos para los isómeros *unlike*, siendo un 32%ee con Lap-Cu/Box(Ph) el mejor resultado obtenido.

Si comparamos los resultados de los complejos inmovilizados con el obtenido con Lap-Cu, se puede ver que no solo es el hecho de usar un catalizador heterogéneo lo importante, sino la combinación de usar ligandos de tipo bis(oxazolina) y la inmovilización de los complejos. Para este sustrato se puede observar perfectamente las ventajas que presenta el hecho de usar los complejos bisoxazoliínicos inmovilizados: no solo se consigue inducir quiralidad en los productos sino que se logra aumentar de forma considerable tanto el rendimiento como la diastereoselectividad.

Estos buenos resultados de los catalizadores heterogéneos llevaron a estudiar la recuperabilidad de los mismos para darles un mayor valor añadido (Tabla 23). El catalizador Lap-Cu/Box(Ph) puede ser recuperado hasta en 3 ocasiones sin una pérdida de actividad importante. En el quinto ciclo (cuarta recuperación) se observa una desactivación casi total del catalizador, cayendo el rendimiento de un 81% a un pobre 17%. De igual manera los valores de diastereoselectividad se mantienen con

una ligera caída en el quinto ciclo del catalizador. La formación de los productos *unlike* se produce con una enantioselectividad que permanece más o menos constante durante los cuatro primeros ciclos mientras que el comportamiento de los productos *like* es algo diferente sufriendo una caída ya en la primera recuperación.

Tabla 23. Estudio de recuperación de los catalizadores heterogéneos llevado a cabo para la reacción entre 1,3-dihidroisobenzofurano y 4-bromofenildiazoacetato de etilo.

Catalizador	Rdto.	Unlike/Like	%ee Unlike	%ee Like
Lap-Cu/Box(Ph)	95%	91/9	78%	32%
Lap-Cu/Box(Ph) (Rec 1)	90%	89/11	80%	13%
Lap-Cu/Box(Ph) (Rec 2)	88%	87/13	69%	20%
Lap-Cu/Box(Ph) (Rec 3)	81%	86/14	67%	n.d.
Lap-Cu/Box(Ph) (Rec 4)	17%	80/20	46%	n.d
Lap-Cu/Box(ⁱ Pr)	47%	77/23	46%	22%
Lap-Cu/Box(ⁱ Pr) (Rec 1)	50%	66/34	17%	<1%
Lap-Cu/Box(ⁱ Pr) (Rec 2)	25%	65/35	26%	<1%
Lap-Cu/Azabox(ⁱ Pr)	88%	91/9	85%	10%
Lap-Cu/Azabox(ⁱ Pr) (Rec 1)	51%	90/10	80%	17%
Lap-Cu/Azabox(ⁱ Pr) (Rec 2)	57%	77/23	55%	17%

El catalizador Lap-Cu/Box(ⁱPr) por el contrario solo puede ser recuperado en una ocasión sin que baje el rendimiento de forma importante. Los valores de las selectividades sufren una pequeña caída desde la primera recuperación, en el caso de la diastereoselectividad, y una caída mucho más acusada en los valores de enantioselectividad, siendo casi total para los productos *like*. El caso de la Lap-Cu/Azabox(ⁱPr) es algo diferente a lo observado para este catalizador en otros sustratos ya que en la primera recuperación ya se observa una caída considerable de rendimiento, valor que se mantiene en la segunda recuperación. La diastereoselectividad y la enantioselectividad se mantienen estables en la primera recuperación y es en la segunda cuando se observa que se produce una caída, algo más acusada en la enantioselectividad pasándose de un 80% ee hasta un 55% ee.

5.3.3 Resultados de la reacción de inserción entre bencil metil éter y 4-bromofenildiazoacetato de etilo

Tabla 24. Resultados obtenidos en la reacción de inserción entre el bencil metil éter y el 4-bromofenildiazoacetato de etilo.

Catalizador	Eq. BME	Rdto.	Unlike/Like	%ee Unlike	%ee Like
Rh ₂ (AcO) ₄	1,5	90%	57/43	-	-
Cu(OTf) ₂	1,5	>1%	69/31	-	-
Cu(OTf) ₂	8	4%	70/30	-	-
Lap-Cu	1,5	17%	77/23	-	-
Lap-Cu	8	24%	61/39	-	-
Box(Ph)/Cu(OTf) ₂	8	22%	60/40	26%	6%
Box(ⁱ Pr)/Cu(OTf) ₂	8	2%	48/52	n.d.	n.d.
Lap-Cu/Box(Ph)	1,5	26%	72/28	n.d.	n.d.
Lap-Cu/Box(Ph)	8	87%	68/32	22%	20%
Lap-Cu/Box(Ph)	8	31%	68/32	12%	4%

En primer lugar se realizó un estudio con los catalizadores aquirales de referencia tal y como se ha hecho con todos los sustratos anteriores (Tabla 24). Para este estudio inicial se utilizaron las mismas condiciones de temperatura y disolvente que habían sido ensayadas con éxito en el caso del 1,3-dihidroisobenzofurano (hexano a su temperatura de reflujo, 68°C). Si nos fijamos en los resultados de rendimiento se puede observar que se alcanzan muy buenos resultados con Rh₂(AcO)₄, llegándose al 90% de rendimiento. Este valor tan elevado contrasta con los resultados que ofrece el cobre, donde la sal en fase homogénea prácticamente no cataliza la reacción y con Lap-Cu se alcanza solo un 17% de rendimiento. Los valores de diastereoselectividad muestran que el catalizador de rodio produce una mezcla con un ligero exceso de productos *unlike*, mientras que los catalizadores de cobre presentan mejores valores de diastereoselectividad obteniéndose un 77% de productos *unlike*.

En compuestos acíclicos nos encontramos de nuevo en una situación donde los carbonos secundarios ofrecen muy buenos resultados en la reacción con rodio y resultados más discretos con cobre. En este caso se han utilizado 1,5 equivalentes de

sustrato por mol de diazocompuesto mientras que en el caso del etilbenceno se había usado como disolvente. Con el fin de ver como influía la concentración sobre la reacción se decidió utilizar una concentración de 8 equivalentes por mol de diazocompuesto. Al multiplicar por 5 el número de equivalentes se observa un incremento del rendimiento de un 50% en el caso del catalizador Lap-Cu (pasando de un 17% a un 25%). El catalizador homogéneo también muestra algo de mejoría aunque debido a los bajos valores de rendimiento se trata de algo difícil de evaluar.

En vista de que al incrementar el número de equivalentes la reacción funciona mejor, se ha decidido continuar haciendo las reacciones usando 8 equivalentes de sustrato por mol de diazocompuesto. Se han probado 2 ligandos quirales diferentes, Box(Ph) y Box(ⁱPr). Con el catalizador Box(Ph)/Cu(OTf)₂ se logra alcanzar un 22% de rendimiento mientras que con el ligando Box(ⁱPr) la reacción prácticamente no tiene lugar. Cabe destacar como la presencia del ligando Box(Ph) permite llevar a cabo la reacción, aunque con un rendimiento bajo. Los valores de diastereoselectividad muestran una preferencia hacia los productos *unlike* cuando se utiliza el ligando Box(Ph), aunque en menor proporción que en ausencia de ligando, y que se obtiene una mezcla al 50% cuando el ligando utilizado Box(ⁱPr). Debido a los bajos valores de rendimiento fue imposible determinar los excesos enantioméricos cuando se usó Box(ⁱPr). Cuando se usa Box(Ph) se alcanza un 26% ee en los productos *unlike* y un 6% en los *like*.

Los resultados en fase heterogénea muestran una clara mejoría, como ha ocurrido con otros sustratos. Cuando se utiliza Lap-Cu/Box(Ph) se logra alcanzar un 87% de rendimiento, multiplicándose por 4 el valor en fase homogénea y alcanzándose valores similares a los que se obtienen con el catalizador de rodio. Por el contrario el catalizador Lap-Cu/Box(ⁱPr) se queda en un 31% de rendimiento lo que supone un fuerte incremento con respecto a la versión homogénea aunque queda muy lejos del alcanzado Lap-Cu/Box(Ph). En vista de los buenos resultados con Lap-Cu/Box(Ph) se decidió utilizar 1,5 equivalentes al igual que se ha hecho para otros sustratos. Al reducir el número de equivalentes se produce una fuerte caída del rendimiento, del 87% al 26%.

Los valores de diastereoselectividad de los catalizadores heterogéneos quirales muestran una preferencia por los productos *unlike*, obteniéndose en todos los casos un 70% de los mismos. Estos valores son similares a los que se obtienen cuando se utiliza Lap-Cu. Los resultados de enantioselectividad con Lap-Cu/Box(Ph) son

similares a los obtenidos en fase homogénea con valores en torno al 25% ee, mientras que con Lap-Cu/Box(ⁱPr) estos valores caen a la mitad con un discreto 12%ee. Los valores de enantioselectividad para los productos minoritarios (*like*) son similares a los obtenidos para los productos *unlike* (20% ee), cuando se usa Lap-Cu/Box(Ph) y algo inferiores con Lap-Cu/Box(ⁱPr).

Tabla 25. Estudio de recuperabilidad de la reacción de inserción entre bencil metil éter y 4-bromofenildiazoacetato de etilo utilizando 8 equivalentes de sustrato.

Catalizador	Rdto.	Unlike/Like	%ee Unlike	%ee Like
Lap-Cu/Box(Ph)	87%	68/32	22%	20%
Lap-Cu/Box(Ph) (Rec 1)	53%	68/32	28%	5%
Lap-Cu/Box(Ph) (Rec 2)	77%	70/30	n.d.	n.d.

En vista de estos resultados se decidió llevar a cabo el estudio de recuperación del catalizador solo para el caso de la box de fenilo (Tabla 25). Se observa que en la primera recuperación se produce una caída sensible del rendimiento que se recupera casi completamente en el tercer ciclo. Los valores de diastereoselectividad se mantienen inalterados en las dos recuperaciones. Los valores de enantioselectividad de los productos *unlike* se mantienen durante un ciclo mientras que en el caso de los *like* se produce una caída ya en la primera recuperación. Por desgracia los valores de la segunda recuperación no pudieron ser determinados por culpa de las impurezas.

Estos valores de diastereoselectividad son opuestos a los que obtuvieron Davies y colaboradores en la reacción en bencil *terc*-butil silil éter utilizando Rh₂(S-DOSP)₄ como catalizador.¹²¹ El complejo de rodio daba como mayoritarios los productos *like* mientras que aquí con los catalizadores de cobre los mayoritarios son los *unlike*. Esta diferencia podría ser explicada por la diferencia de tamaño que hay entre el grupo sililo (con un *terc*-butilo) y el grupo metilo. Otra gran diferencia con los resultados obtenidos con rodio es que en este caso no se obtiene inserción en el metilo, ni siquiera cuando se utiliza Rh₂(AcO)₄ mientras que en la mayoría de los casos el rodio activa ambas posiciones en α del oxígeno. De hecho Davies y colaboradores describieron en un sustrato muy similar, la N-Boc-N-bencil-N-metilamina,²⁸ únicamente la reacción de inserción en el metilo, aunque en este caso el impedimento estérico en el C bencílico es probablemente mucho mayor, lo que explica esta regioselectividad.

5.3.4 Estudio comparativo entre el 1,3-dihidroisobenzofurano y bencil metil éter

Uno de los objetivos que se han planteado al inicio de este capítulo es el estudio comparativo entre el 1,3-dihidroisobenzofurano y el bencil metil éter. Dadas las estructuras de ambos compuestos se va a poder observar que diferencias en la reactividad provoca el hecho de que el carbono que sufre la inserción forme parte de un ciclo o esté en una cadena con libertad de giro (Figura 33).

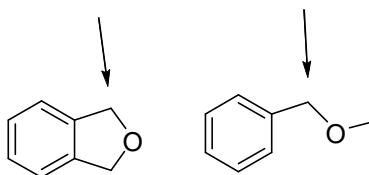


Figura 33. Estructura de los dos sustratos.

Tabla 26. Resultados obtenidos en la reacción de inserción en una posición Ph-CH₂-O utilizando catalizadores homogéneos y 4-bromofenildiazoacetato de etilo.

Catalizador	Sustrato	Rdto.	Unlike/Like	%ee Unlike	%ee Like
Box(Ph)/Cu(OTf) ₂	BME	22%	60/40	26%	6%
Box(ⁱ Pr)/Cu(OTf) ₂	BME	2%	48/52	n.d.	n.d.
Box(Ph)/Cu(OTf) ₂	DHBF	33%	67/33	n.d.	n.d.
Box(ⁱ Pr)/Cu(OTf) ₂	DHBF	24%	73/27	71%	32%

En primer lugar se van a comparar los resultados que se han obtenido en fase homogénea (Tabla 26). Se observa que el rendimiento de la reacción cuando tiene lugar sobre un ciclo es superior a cuando tiene lugar sobre una cadena lineal. En el caso de la Box(Ph) se puede ver cómo se produce un incremento de un 50% en el rendimiento pasando de un 22% a un 33%. Más significativo es el caso de la Box(ⁱPr) donde la reacción prácticamente no tiene lugar cuando el sustrato es el bencil metil éter y se alcanza un 24% de rendimiento en el 1,3-dihidroisobenzofurano. Los valores de diastereoselectividad son ligeramente mejores en el caso de la la Box(Ph) cuando se usa el derivado del benzofurano. Para la Box(ⁱPr) se logra que una reacción que presenta una mezcla al 50% pase a ser una mezcla en proporción 73/27. En la enantioselectividad no se puede hacer una comparación directa ya que no se lograron obtener algunos de los datos.

Tabla 27. Resultados obtenidos en la reacción de inserción en una posición Ph-CH₂-O utilizando catalizadores heterogéneos y 4-bromofenildiazoacetato de etilo.

Catalizador	Sustrato	Rdto.	Unlike/Like	%ee Unlike	%ee Like
Lap-Cu/Box(Ph)	BME	87%	68/32	22%	20%
Lap-Cu/Box(Ph) (Rec 1)	BME	53%	68/32	28%	5%
Lap-Cu/Box(Ph) (Rec 2)	BME	77%	70/30	n.d.	n.d.
Lap-Cu/Box(Ph)	DHBF	95%	91/9	78%	32%
Lap-Cu/Box(Ph) (Rec 1)	DHBF	90%	89/11	80%	13%
Lap-Cu/Box(Ph) (Rec 2)	DHBF	88%	87/13	69%	20%

Si comparamos los resultados obtenidos con Lap-Cu/Box(Ph) vemos que en ambos casos los valores de rendimiento del primer ciclo son elevados, siendo mejores en el caso que se utiliza el 1,3-dihidroisobenzofurano (Tabla 27). Es importante destacar que en el caso del 1,3-dihidroisobenzofurano se utiliza una relación sustrato/diazo compuesto de 2 a 1 mientras que en el caso del bencil metil éter es de 8 a 1. Más significativas son las diferencias en la diastereoselectividad donde en el caso del producto cíclico se alcanza una mezcla con relación 91/9 por una relación solo 68/32 en el caso del producto lineal. Sin embargo de todos los valores, las mayores diferencias vienen en la enantioselectividad donde los isómeros *unlike* del producto cíclico alcanzan un 80% ee por un 28% ee en el caso del producto lineal.

Las diferencias son muy significativas y el hecho de que el carbono que reacciona forme parte de una estructura cíclica mejora los resultados. Como ya se ha visto en casos anteriores, y se ha confirmado en este apartado, los excesos enantioméricos son mucho menores cuando se realiza la reacción en una cadena lineal. Pero no solo la enantioselectividad es la única que se ve favorecida sino que los valores de diastereoselectividad también son sensiblemente mejores cuando se utilizan los sustratos cíclicos. Parece por tanto fundamental la presencia de la rigidez que ofrece el ciclo para que el catalizador sea capaz de inducir selectividad en el sustrato de una manera más efectiva.

5.3.5 Resultados de la reacción de inserción entre 1,3-dihidroisobenzofurano y diazoacetato de etilo

La reacción entre el 1,3-dihidrobenzofurano y el diazoacetato de etilo supone llevar a cabo la formación de un carbeno que dispone de un grupo electroattractor (el ester) y de un átomo de hidrógeno como sustituyentes. Este tipo de carbenos son mucho más reactivos y resultan difíciles de controlar, además tienen una mayor tendencia a dimerizar o incluso oligomerizar.

Tabla 28. Resultados obtenidos en la reacción de inserción entre 1,3-dihidroisobenzofurano y diazoacetato de etilo con catalizadores aquirales.

Catalizador	Tª	Disolvente	Rdto.	%ee
Cu(OTf) ₂	20°C	CH ₂ Cl ₂	<1%	-
Cu(OTf) ₂	20°C	Hexano	<1%	-
Cu(OTf) ₂	68°C	Hexano	<1%	-
Lap-Cu (7,5% cat)	68°C	Hexano	31%	-

En primer lugar se llevó a cabo la reacción utilizando catalizadores aquirales, tal y como se ha hecho con el resto de sustratos y diazocompuestos (Tabla 28). Se puede ver que con la sal de cobre en ausencia de ligando la reacción prácticamente no tiene lugar formándose de manera mayoritaria los dímeros procedentes del acoplamiento cruzado de dos carbenos: fumarato y maleato (Figura 32).

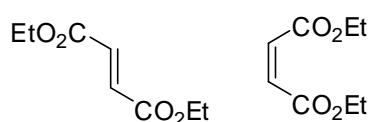


Figura 33. Estructura de los productos del acoplamiento cruzado entre dos carbenos provenientes del diazoacetato de etilo.

Se ha probado a utilizar una temperatura menor con el fin de evitar la excesiva reactividad y otro disolvente como es el diclorometano pero aun así no fue posible mejorar esos resultados. Cuando se lleva a cabo la reacción con Lap-Cu (utilizando un 7,5% de catalizador en lugar del 3% que se ha usado durante el resto de la tesis), se observa que la reacción se produce con un rendimiento del 31%.

En fase homogénea utilizando la Box(Ph) se observa que se alcanza un pobre 10% de rendimiento (Tabla 29). Si se lleva a cabo la reacción utilizando la versión heterogénea del catalizador, Lap-Cu/Box(Ph), este valor aumenta hasta un 32%. Los valores de enantioselectividad a esa temperatura son del 24% ee para el catalizador homogéneo y del 19% para el heterogéneo. Se trató de reducir la temperatura con el objetivo de incrementar la enantioselectividad pero esta reducción de temperatura llevó aparejada una reducción del rendimiento. Cuando la reacción tiene lugar a 50°C se consigue aumentar el exceso enantiomérico hasta el 30% valor que se mejora hasta el 64% cuando se lleva a cabo la reacción a temperatura ambiente. Sin embargo, el rendimiento va cayendo obteniéndose tan solo un 13% a temperatura ambiente. Se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente utilizando como ligando de la reacción la azabox de isopropilo obteniéndose solo un 25%ee, el valor del rendimiento no se pudo determinar con exactitud pero se encuentra en el intervalo del 10-15%. Nuevamente la formación de los dímeros y de pequeños oligómeros explica estos bajos rendimientos.

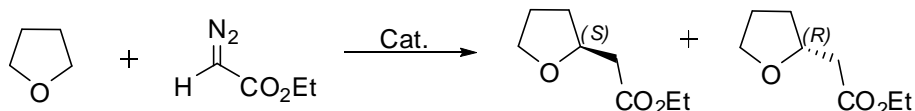
Tabla 29. Resultados obtenidos en la reacción de inserción entre 1,3-dihidroisobenzofurano y diazoacetato de etilo con catalizadores quirales.

Catalizador	Tª	Disolvente	Rdto.	%ee
Box(Ph)/Cu(OTf) ₂	68°C	Hexano	10%	24%
Lap-Cu/Azabox(ⁱ Pr)	20°C	Hexano	10-15%	25%
Lap-Cu/Box(Ph)	20°C	Hexano	13%	64%
Lap-Cu/Box(Ph) (Rec 1)	20°C	Hexano	6%	39%
Lap-Cu/Box(Ph)	50°C	Hexano	9%	30%
Lap-Cu/Box(Ph)	68°C	Hexano	32%	19%

El catalizador se recuperó en los mejores valores de enantioselectividad (a 20°C) pero el rendimiento cayó a la mitad. Algo que era de esperar ya que este tipo de catalizadores se recuperan peor cuando baja la quimioselectividad de la reacción y hay subproductos en el medio de reacción que envenenan el catalizador. Con esta reacción se ha conseguido por primera vez llevar a cabo la inserción en un enlace C-H de manera enantioselectiva utilizando diazoacetato de etilo como diazocompuesto. Por desgracia, este tipo de carbenos son difíciles de controlar y los resultados de rendimiento son sensiblemente peores a cuando se utilizan arildiazoacetatos.

5.3.6 Resultados de la reacción de inserción entre THF y diazoacetato de etilo

En vista de los resultados entre el diazoacetato de etilo y el 1,3-dihidroisobenzofurano, se llevó a cabo la reacción entre THF y diazoacetato de etilo (Esquema 45), utilizando complejos catalíticos de tipo bis(oxazolina)-cobre (Tabla 30). En este caso solo se va a generar un centro estereogénico y por tanto una sola pareja de enantiómeros.

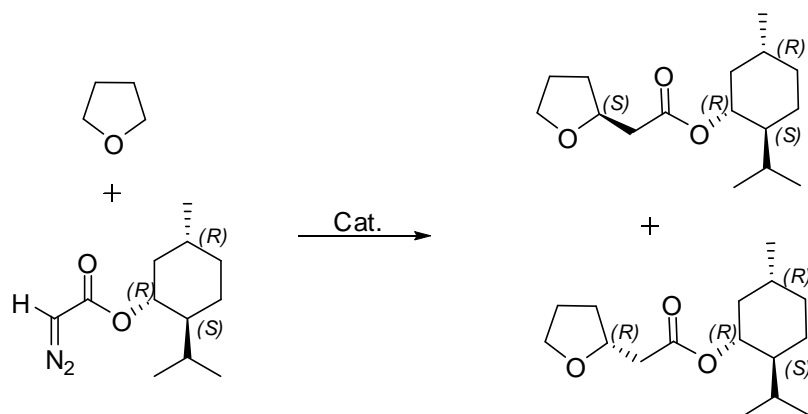


Esquema 45. Reacción entre THF y diazoacetato de etilo.

Tabla 30. Resultados obtenidos en la reacción entre THF y diazoacetato de etilo.

Catalizador	%Rendimiento
Box(Ph)/Cu(OTf) ₂	49%
Lap-Box(Ph)/Cu	75%
Lap-Box(Ph)/Cu (Rec 1)	75%
Lap-Box(Ph)/Cu (Rec 2)	63%
Lap-Box(Ph)/Cu (Rec 3)	60%

Desafortunadamente, no se pudieron determinar los resultados de enantioselectividad de la reacción ya que las moléculas no presentan absorbancia en el UV, por lo que no se pudo utilizar el HPLC con detector UV, y en la cromatografía de gases utilizando una columna quiral tampoco se pudo alcanzar una separación de los enantiómeros. En este trabajo se planteó realizar la reacción utilizando diazoacetato de mentilo como diazocompuesto para obtener una pareja de diastereómeros en vez de una pareja de enantiómeros (Esquema 46).

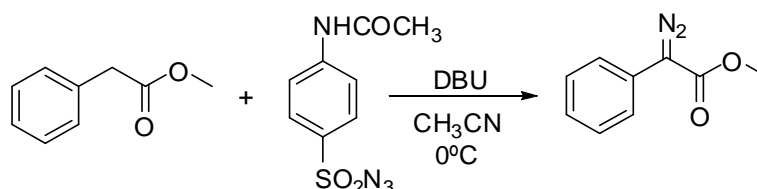


Esquema 46. Reacción entre THF y diazoacetato de mentilo.

La reacción se llevó a cabo en condiciones similares a las utilizadas con diazoacetato de etilo. Posteriormente, se analizaron las alícuotas utilizando la cromatografía de gases y se observó que se obtenía una mezcla equimolecular de cada uno de los diastereómeros. De esta manera se observa como los catalizadores quirales no inducen quiralidad en el nuevo centro esterogénico que se forma en la molécula. En vista de que cuando la reacción de inserción C-H tiene lugar utilizando un diazocompuesto con un grupo con un mayor volumen al del etilo, como es el mentilo, no se induce quiralidad, podemos asumir que con el diazoacetato de etilo los excesos enantioméricos serán nulos también.

CAPÍTULO 6: PARTE EXPERIMENTAL

6.1 SÍNTESIS DE FENILDIAZOACETATO DE METILO

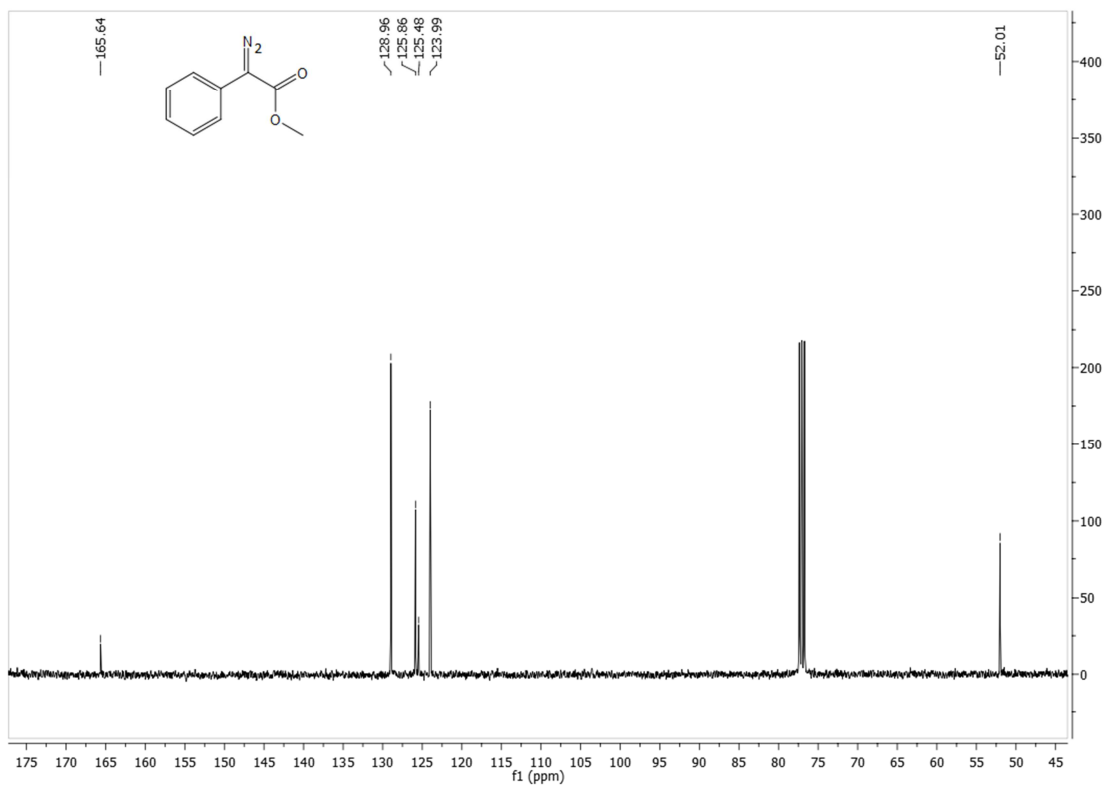
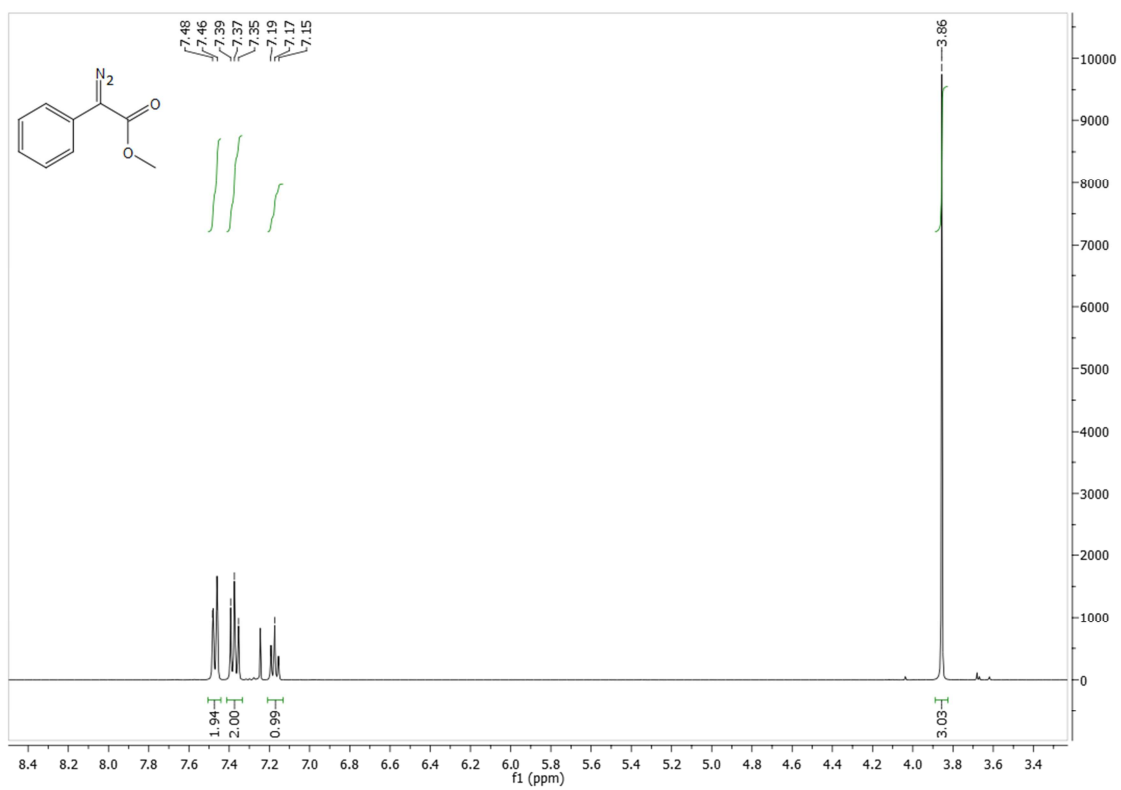


En un matraz de dos bocas de 100 mL se disuelven 6,00 g (25,00 mmol) de p-acetamidobencenosulfonilazida y 3,12 g (20,80 mmol) de fenilacetato de metilo en 35 mL de acetonitrilo seco. A 0°C se añaden 3,80 g (25,00 mmol) de DBU lentamente. La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 24 horas.

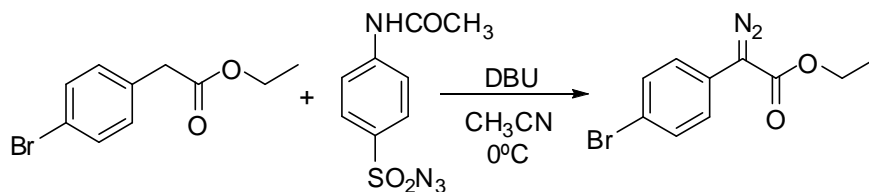
Una vez transcurrido ese tiempo, se le añaden 20 mL de éter dietílico y se lava con una disolución saturada de NH₄Cl (2 x 60 mL) y con una disolución saturada de NaCl (1 x 60mL). Las fases acuosas combinadas se extraen con éter dietílico (2 x 180 mL). La fase orgánica resultante se seca con MgSO₄ anhidro y se evapora el disolvente en el rotavapor. El sólido naranja obtenido se extrae con hexano:éter en proporción 1:1 hasta total decoloración. La disolución se lleva a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 9:1 y gel de sílice como fase estacionaria. El rendimiento de la reacción es del 55%.

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7,40 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 3,86 (s, 3H),

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 165,6; 128,9; 125,8; 125,4; 124,0; 52,0.



6.2 SÍNTESIS DE 4-BROMOFENILDIAZOACETATO DE ETILO

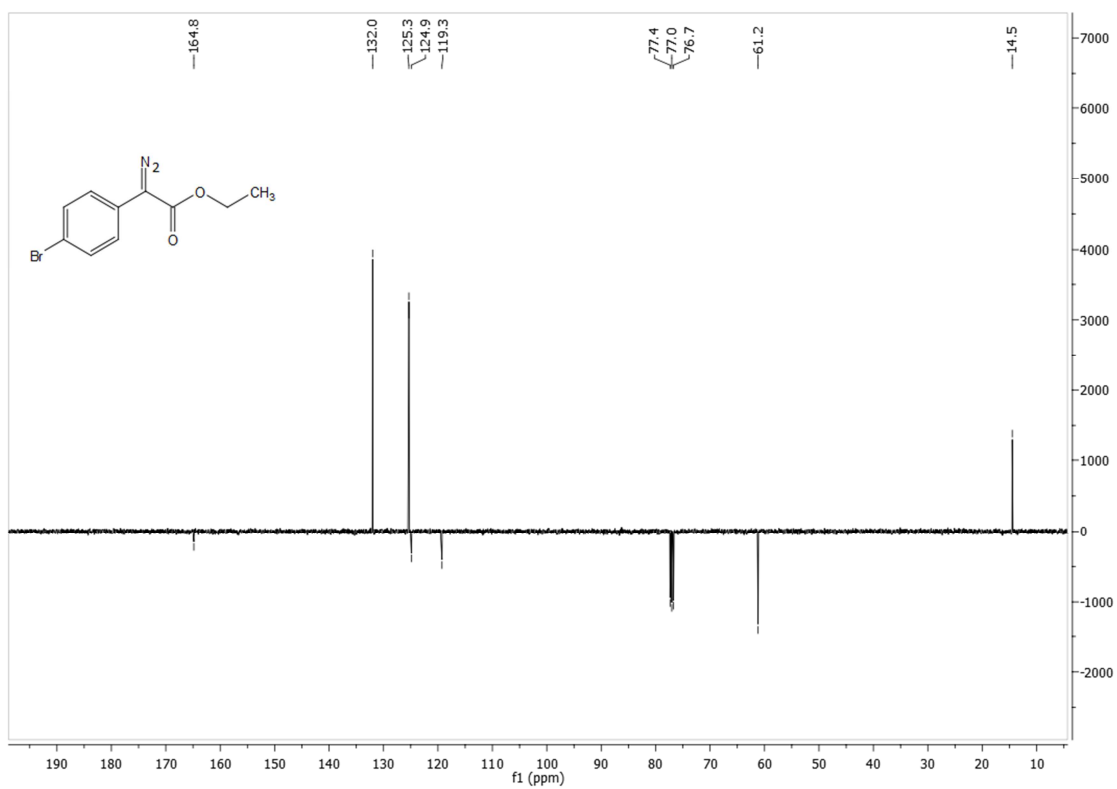
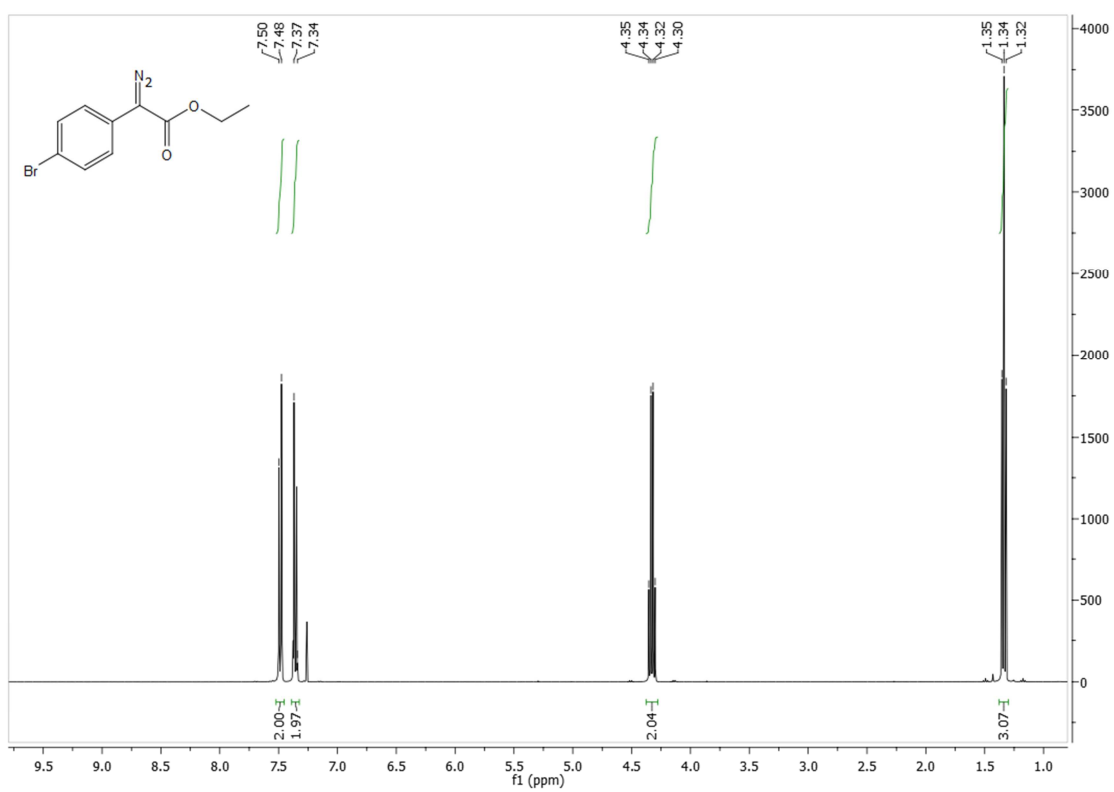


En un matraz de dos bocas de 100 mL se disuelven 6,00 g (25,00 mmol) de p-acetamidobencenosulfonilazida y 5,06 g (20,80 mmol) de 4-bromofenilacetato de etilo en 35 mL de acetonitrilo seco. A 0°C se añaden 3,80 g (25,00 mmol) de DBU lentamente. La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 24 horas.

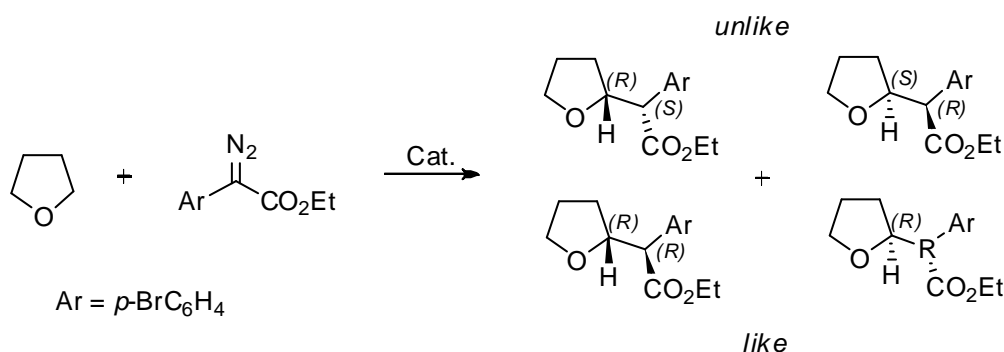
Una vez transcurrido ese tiempo, se le añaden 20 mL de éter dietílico y se lava con una disolución saturada de NH₄Cl (2 x 60 mL) y con una disolución saturada de NaCl (1 x 60 mL). Las fases acuosas combinadas se extraen con éter dietílico (2 x 180 mL). La fase orgánica resultante se seca con MgSO₄ anhidro y se evapora el disolvente en el rotavapor. El sólido naranja obtenido se extrae con hexano:éter en proporción 1:1 hasta total decoloración. La disolución se lleva a sequedad, obteniéndose un sólido naranja que se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 9:1 y gel de sílice como fase estacionaria. El rendimiento de la reacción es del 59%.

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7,50 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,37 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,33 (c, 2H, J = 7,1 Hz), 1,34 (t, 3H, J = 7,1 Hz),

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 164,8; 132,0; 125,3; 124,9; 119,3; 61,2; 14,5.

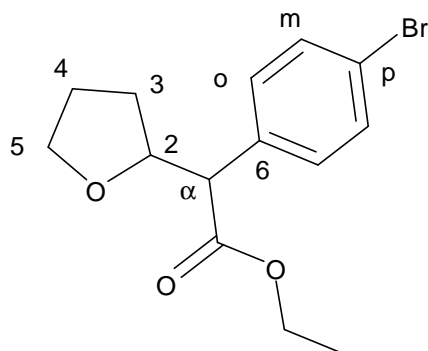


6.3 SÍNTESIS DE 4-BROMOFENIL(TETRAHIDROFURAN-2-IL)ACETATO DE ETILO



En un matraz de 50 mL de dos bocas y bajo atmósfera de argón se disuelven 8,9 mg (0,02 mmol) de Rh₂(OAc)₄ en 10 mL de THF seco. La disolución se calienta a reflujo y se adicionan mediante una bomba de jeringa durante 2 horas 268 mg (1,00 mmol) de 4-bromofenildiazoacetato de etilo disueltos en 10 mL de THF seco. Completada la adición la mezcla de reacción se agita y se monitoriza por cromatografía de gases. Una vez consumido todo el diazocompuesto, el crudo de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra a vacío.

El producto se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo en proporción 9/1 y gel de sílice como fase estacionaria. Se obtiene una mezcla de los diastereoisómeros. El rendimiento de la reacción es del 82%. La asignación de los productos como *unlike* y *like* se realiza a partir de la comparación de los espectros de RMN con el espectro del producto que tiene un éster metílico descrito en la bibliografía.²³



Unlike-4-bromofenil(tetrahidrofuran-2-il)acetato de etilo:

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,38 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, Hm), 7,19 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, Ho), 4,33 (dt, 1H, $J = 7,2$ Hz, $J = 8,6$ Hz, H2), 4,06 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2}$ -Me), 3,73 (dt, 1H, $J = 6,8$ Hz, $J = 8,4$ Hz, H5), 3,65 (dt, 1H, $J = 6,8$ Hz, $J = 8,4$ Hz, H5'), 3,47 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, H α), 2,05 (m, 1H, H3), 1,81 (m, 2H, H4), 1,57 (m, 1H, H3'), 1,15 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_2 - $\underline{\text{CH}_3}$).

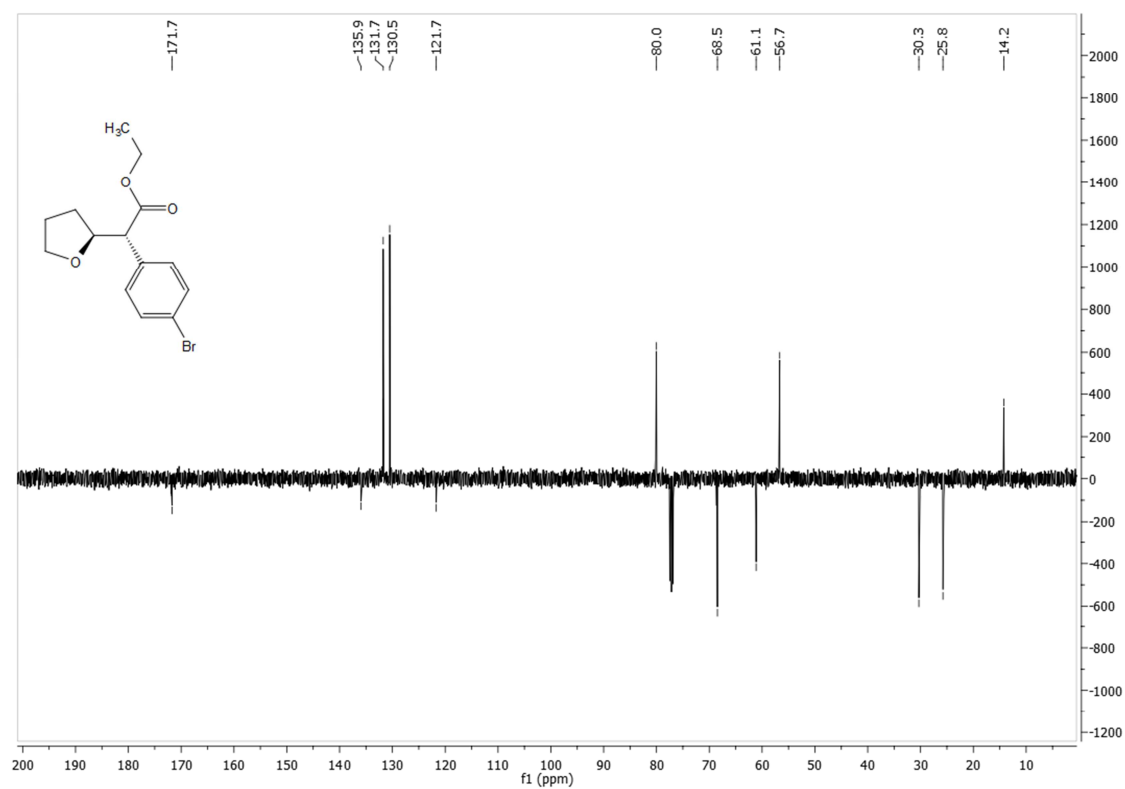
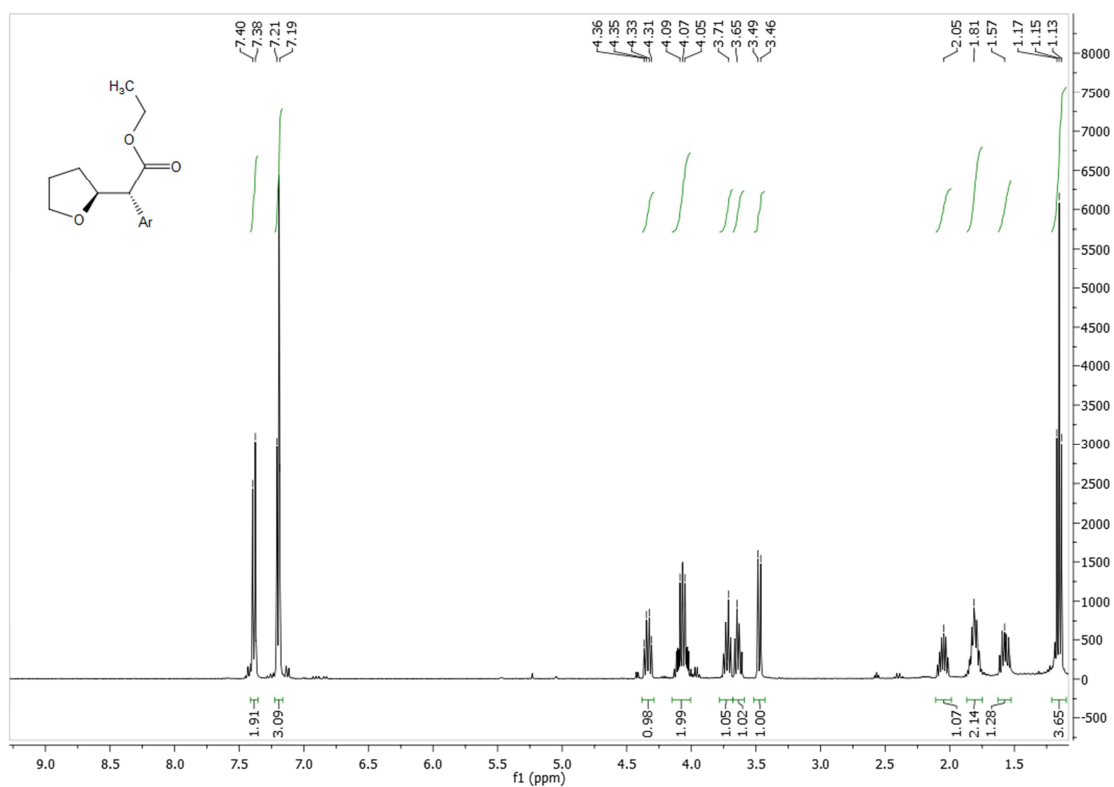
$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): 171,7($\underline{\text{CO}_2\text{Et}}$) ; 135,8 (C6); 131,7 (Cm); 130,5 (Co); 121,7 (Cp); 80,0 (C2); 68,5 (C5); 61,1 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 56,7 (C α); 30,3 (C3); 25,8 (C4); 14,2 (CH_2 $\underline{\text{CH}_3}$).

Like-4-bromofenil(tetrahidrofuran-2-il)acetato de etilo:

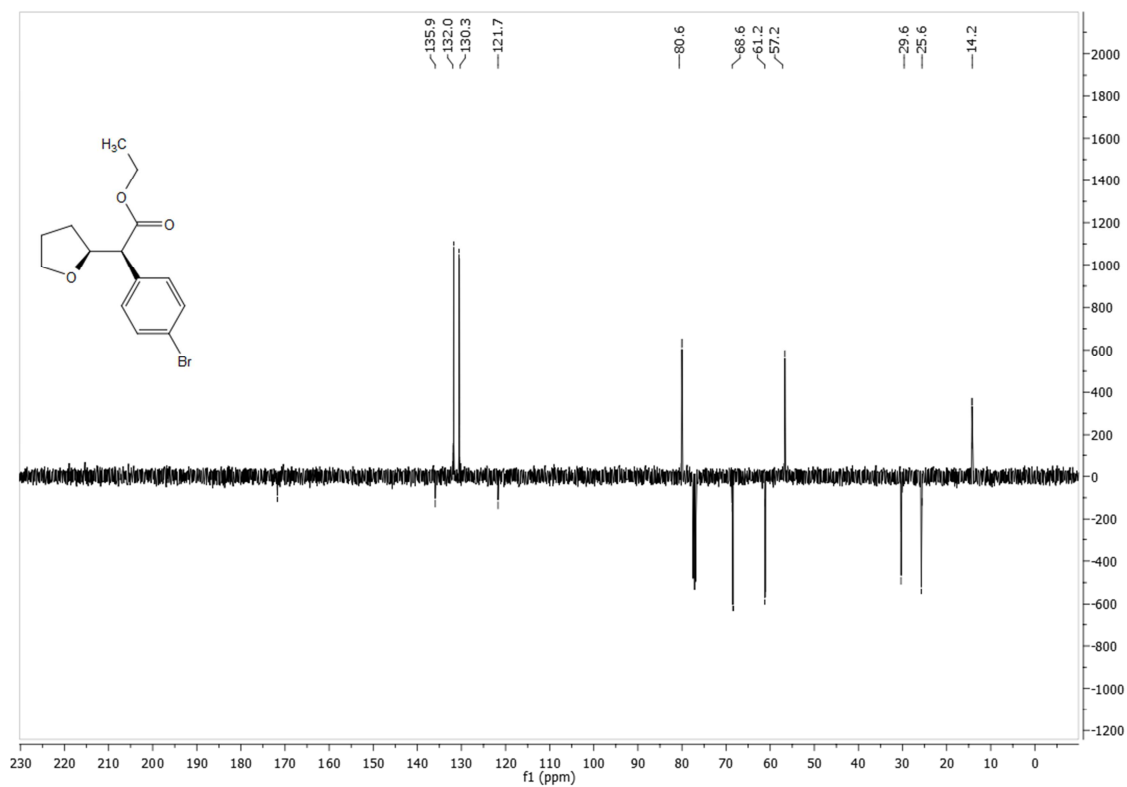
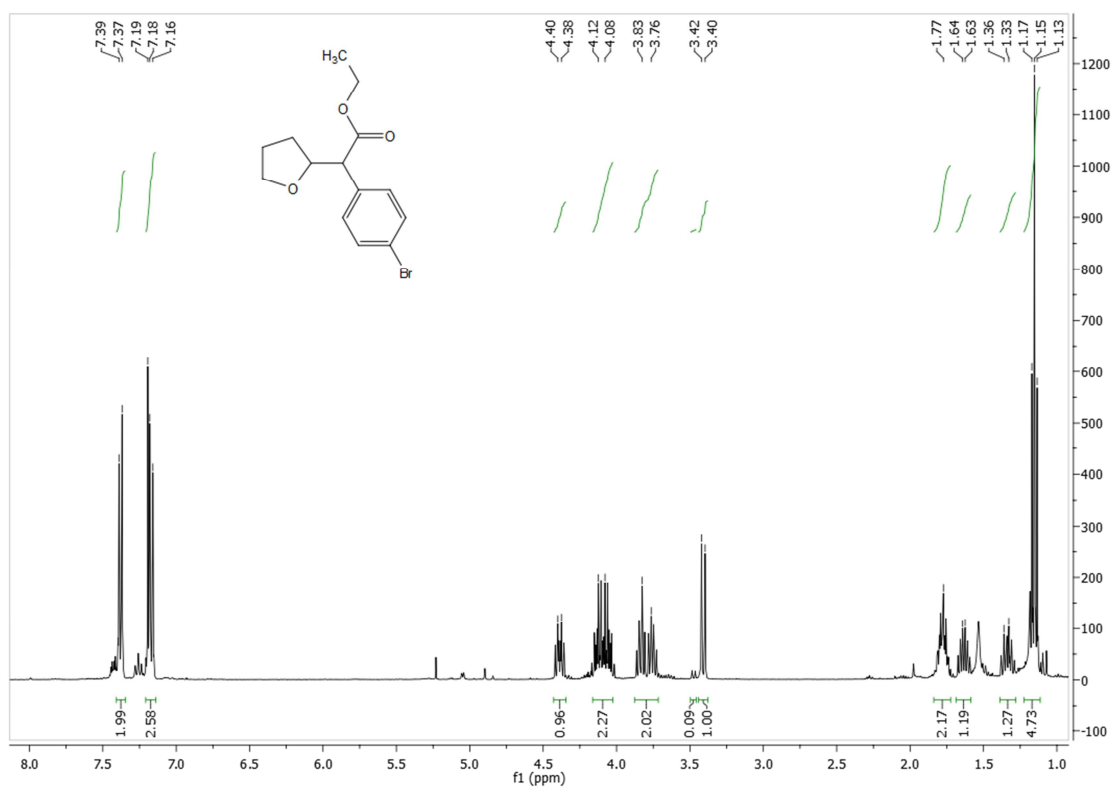
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,37 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, Hm), 7,09 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, Ho), 4,39 (dt, 1H, $J = 7,2$ Hz, $J = 9,6$ Hz, H2), 4,09 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2}$ -Me), 3,83 (dt, 1H, $J = 6,8$ Hz, $J = 8,4$ Hz, H5), 3,76 (dt, 1H, $J = 6,8$ Hz, $J = 8,4$ Hz, H5'), 3,4 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H α), 1,77 (m, 2H, H4), 1,64 (m, 1H, H3), 1,34 (m, 1H, H3'), 1,15 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_2 - $\underline{\text{CH}_3}$).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): 171,7($\underline{\text{CO}_2\text{Et}}$) ; 135,9 (C6); 132,0 (Cm); 130,3 (Co); 121,7 (Cp); 80,6 (C2); 68,6 (C5); 61,2 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 57,2 (C α); 29,6 (C3); 25,6 (C4); 14,2 (CH_2 $\underline{\text{CH}_3}$).

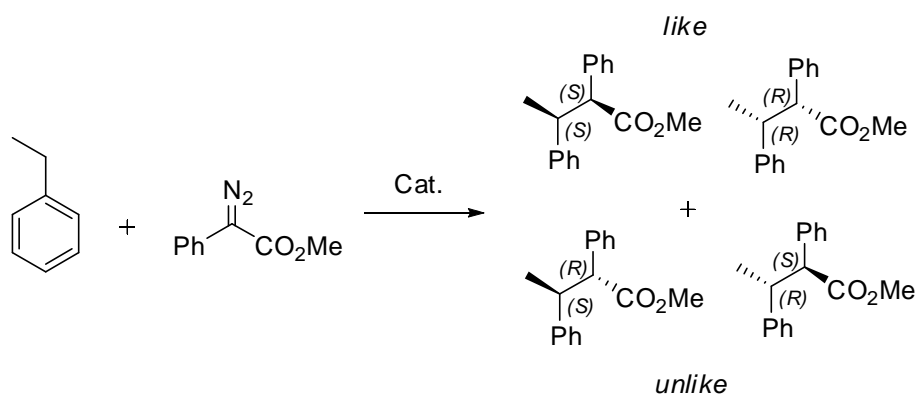
Unlike-4-bromofenil(tetrahidrofuran-2-il)acetato de etilo:



Like-4-bromofenil(tetrahidrofuran-2-il)acetato de etilo:

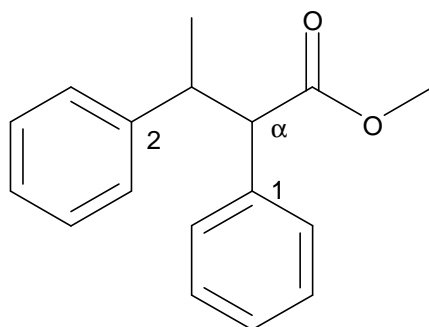


6.4 SÍNTESIS DE 2,3-DIFENILBUTANOATO DE METILO



En un matraz de 50 mL de dos bocas y bajo atmósfera de argón se disuelven 8,9 mg (0,02 mmol) de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ en 10 mL de etilbenceno seco. La disolución se calienta a 65°C y se adicionan mediante una bomba de jeringa durante 4 horas 176 mg (1,00 mmol) de fenildiazoacetato de metilo disueltos en 10 mL de etilbenceno seco. Completada la adición la mezcla de reacción se agita durante dos horas más y se toma una alícuota que se analiza por cromatografía de gases para comprobar que todo el diazocompuesto ha reaccionado. El crudo de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra a vacío.

El producto se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo en proporción 9/1 y gel de sílice como fase estacionaria. Se obtiene una mezcla de los diastereoisómeros. El rendimiento de la reacción es del 34%. La asignación de los productos como *unlike* y *like* se realiza a partir de la comparación de los espectros de RMN con los descritos en la bibliografía.²⁹



Unlike 2,3-difenilbutanoato de metilo:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,47 – 6,95 (m, 10H), 3,75 – 3,69 (m, 1H, C α), 3,53 – 3,40 (m, 1H, CHCH₃), 3,37 (s, 3H, CO₂CH₃), 1,02 (d, 3H, J = 6,9 Hz, CHCH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): 173,4 (CO₂Me); 144,8 (C2); 137,7 (C1); 128,7 (Ar); 128,6 (Ar); 128,4 (Ar); 127,5 (Ar); 127,3 (Ar); 126,6 (Ar); 59,5 (C α); 51,6 (CO₂CH₃); 43,5 (CHCH₃); 20,0(CHCH₃).

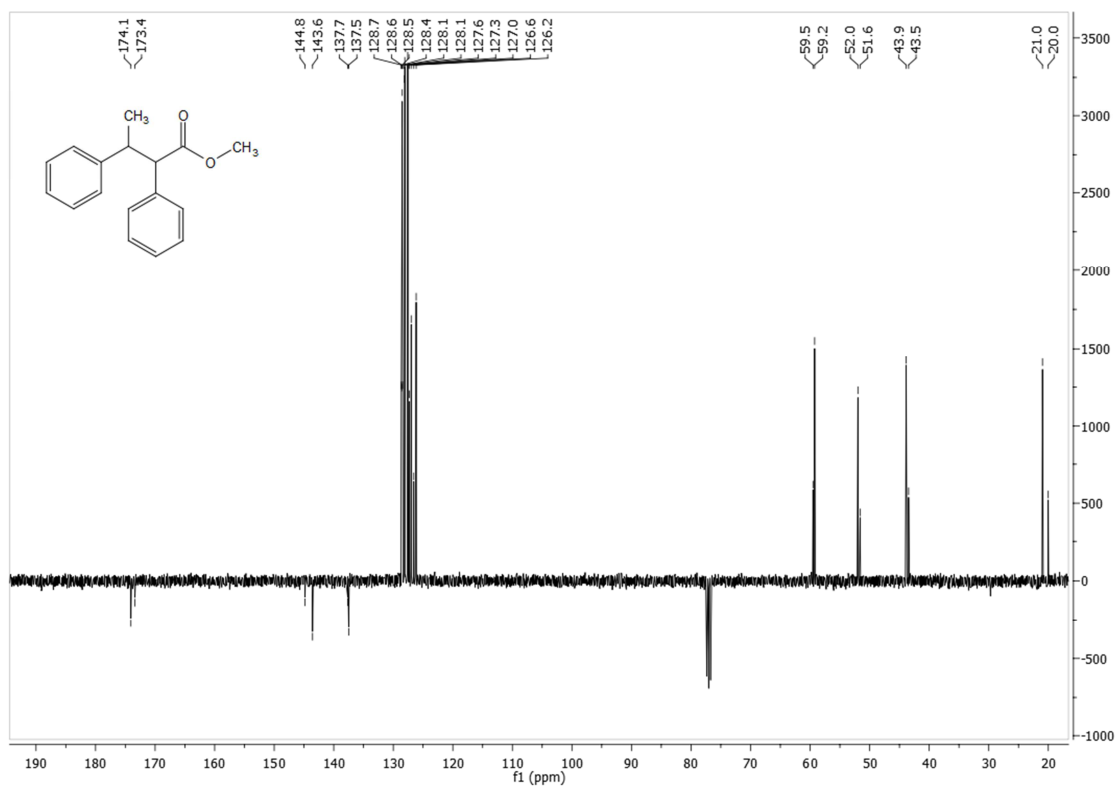
Like 2,3-difenilbutanoato de metilo:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,47 – 6,95 (m, 10H), 3,75 – 3,69 (m, 1H, C α), 3,71 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,53 – 3,40 (m, 1H, CHCH₃), 1,39 (d, 3H, J = 6,7 Hz, CHCH₃).

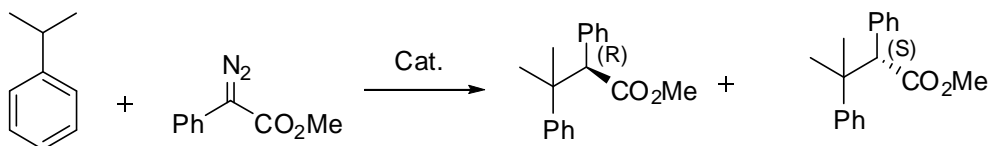
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): 174,1 (CO₂Me); 143,6 (C2); 137,5 (C1); 128,5 (Ar); 128,1 (Ar); 128,0 (Ar); 127,6 (Ar); 127,0 (Ar); 126,2 (Ar); 59,2 (C α); 52,0 (CO₂CH₃); 43,9 (CHCH₃); 21,0(CHCH₃).

Chemical structure of methyl 2-benzyl-2-phenylacetate: CC(=O)OC(Cc1ccccc1)(Cc2ccccc2)C

¹H NMR spectrum (CDCl₃) showing peaks at 7.46, 6.97, 3.72, 3.71, 3.69, 3.47, 3.46, 3.37, 1.40, and 1.38 ppm. Integration values are shown below the peaks: 15.72, 4.26, 1.53, 1.00, 2.94, and 1.11.

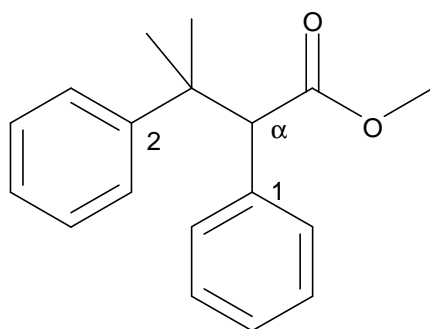


6.5 SÍNTESIS DE 2,3-DIFENIL-3-METILBUTANOATO DE METILO



En un matraz de 50 mL de dos bocas, bajo atmósfera de argón, se añaden 100 mg de catalizador (triflato de cobre inmovilizado sobre laponita) y 10 mL de cumeno seco. La disolución se calienta a 65°C y se adicionan mediante una bomba de jeringa durante 4 horas 176 mg (1,00 mmol) de fenildiazoacetato de metilo disueltos en 10 mL de cumeno seco. Completada la adición la mezcla de reacción se agita durante dos horas más y se toma una alícuota que se analiza por cromatografía de gases para comprobar que todo el diazocompuesto ha reaccionado. El crudo de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra a vacío.

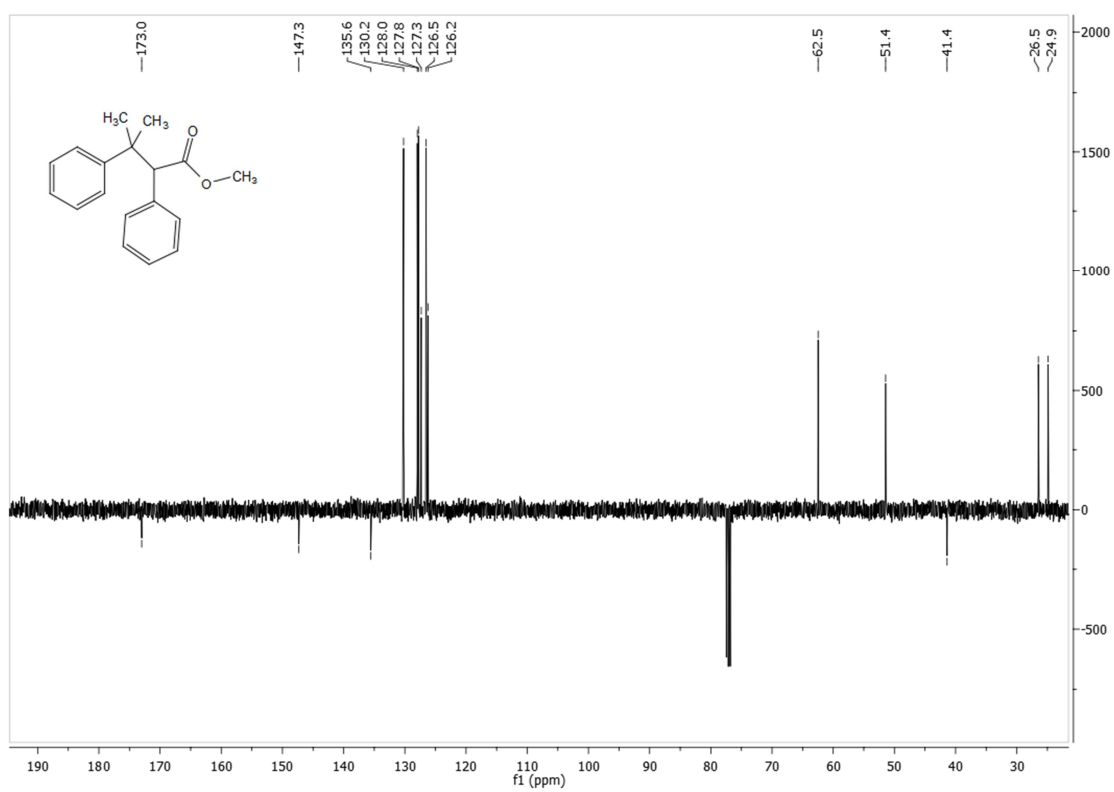
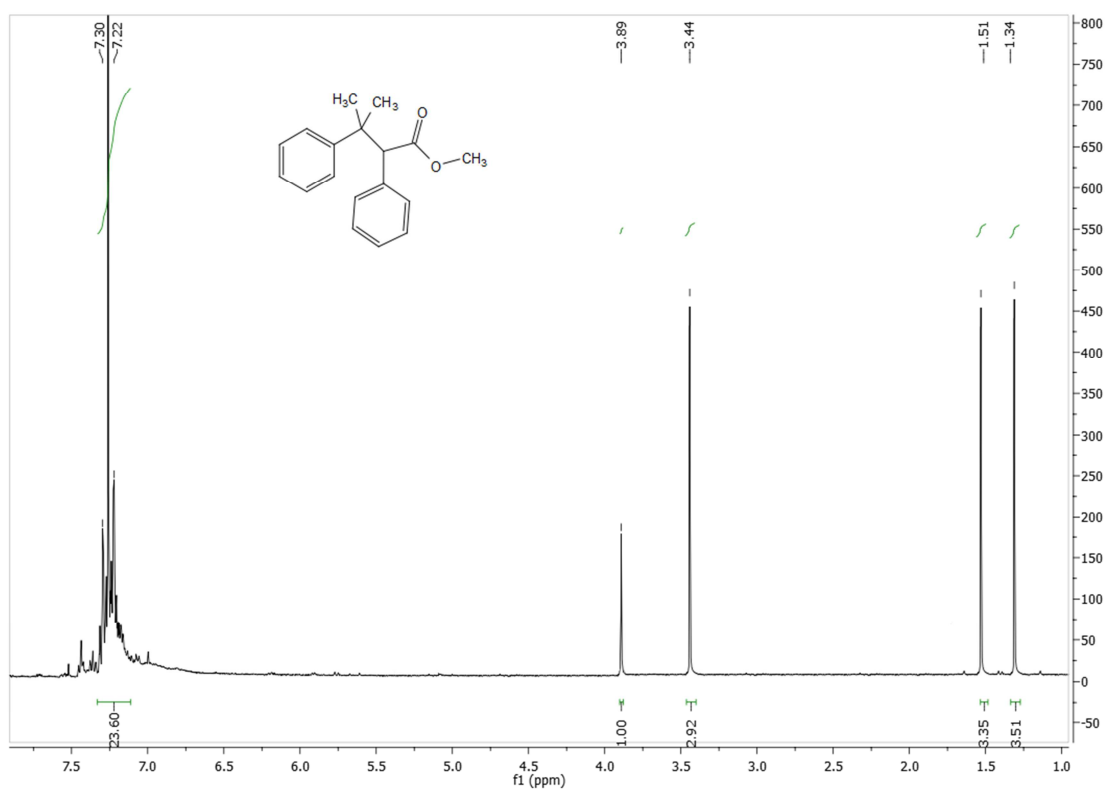
El producto se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo en proporción 9/1 y gel de sílice como fase estacionaria. El rendimiento de la reacción es del 26%. La asignación del producto se realiza a partir de la comparación del espectro de RMN con los descritos en la bibliografía.³¹



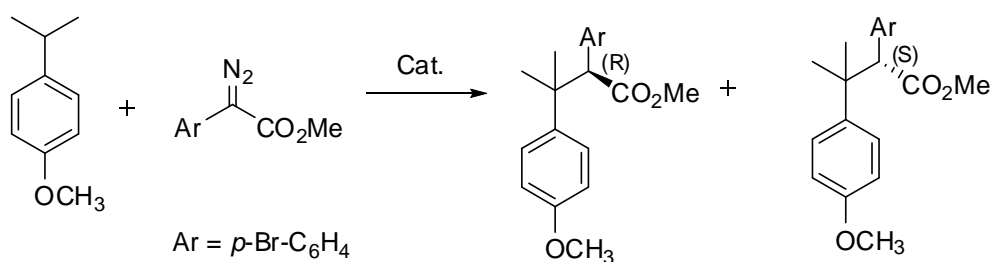
2,3-difenil-3-metilbutanoato de metilo:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,38 – 7,20 (m, 10H), 3,89 (s, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): 173,0 (CO₂Me); 147,3 (C2); 135,6 (C1); 130,2 (Ar); 128,0 (Ar); 127,8 (Ar); 127,3 (Ar); 126,6 (Ar); 126,2 (Ar); 62,5 (Cα); 51,4 (CO₂CH₃); 41,4 (C(CH₃)₂); 26,5 (C(CH₃)₂); 25,0 (C(CH₃)₂).

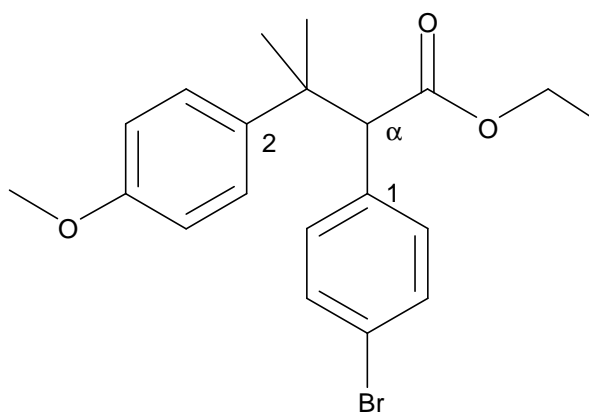


6.6 SÍNTESIS DE 2-(4-BROMOFENIL)-3-(4-METOXIFENIL)-3-METILBUTANOATO DE ETILO



En un matraz de 50 mL de dos bocas, bajo atmósfera de argón, se añaden 8,9 mg (0,02 mmol) de acetato de rodio, 0,3 mL (1,88 mmol) de 4-isopropilanisol y 10 mL de hexano seco como disolvente. La disolución se calienta a reflujo y se adicionan mediante una bomba de jeringa durante 4 horas 268 mg (1,00 mmol) de 4-bromofenildiazoacetato de etilo disueltos en 10 mL de hexano seco. Completada la adición la mezcla de reacción se agita durante dos horas más y se toma una alícuota que se analiza por cromatografía de gases para comprobar que todo el diazocompuesto ha reaccionado. El crudo de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra a vacío utilizando el rotavapor. Posteriormente, se introduce en el horno de bolas y se destila el exceso de reactivo que no ha reaccionado.

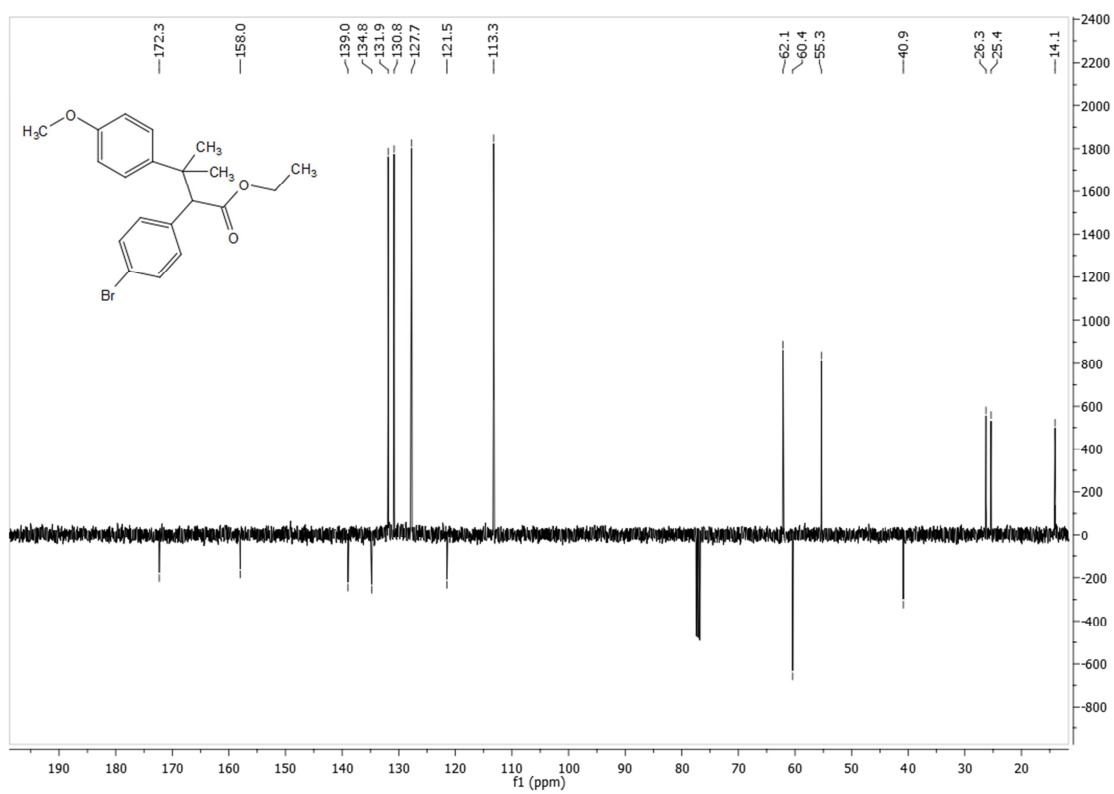
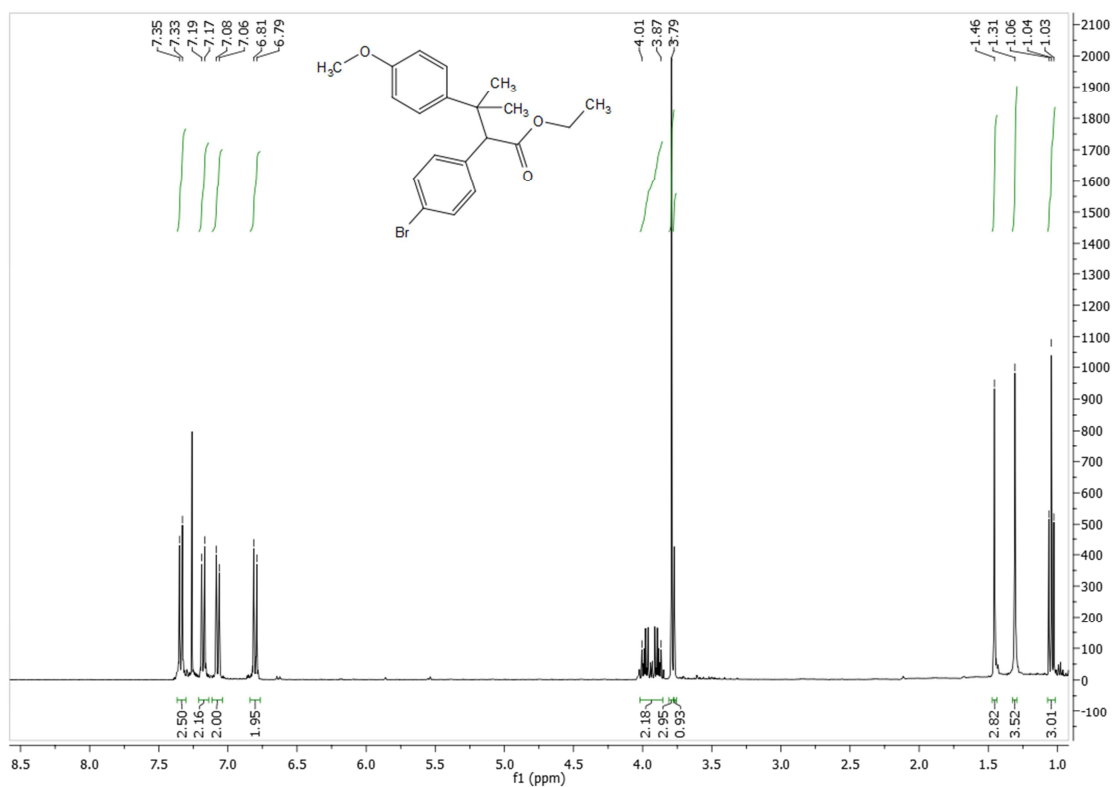
El producto se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo en proporción 9/1 y gel de sílice como fase estacionaria. El rendimiento de la reacción es del 44%. La asignación del producto se realiza a partir de la comparación del espectro de RMN con los descritos en la bibliografía.³¹



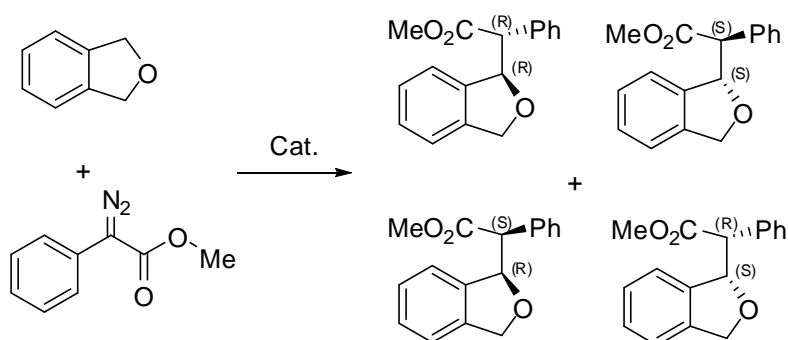
2-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)-3-metilbutanoato de etilo:

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,34 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,18 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,07 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 6,80 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 3,94 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,04 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): 172,3 ($\text{C=O}_2\text{Et}$); 158,0 (C=OCH_3); 139,0 (C2); 134,8 (C1); 131,9 (Ar); 130,8 (Ar); 127,7 (Ar); 121,5 (CBr); 113,3 (Ar); 62,1 ($\text{C}\alpha$); 60,4 (OCH_2CH_3); 55,4 (OCH_3); 40,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 26,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 25,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 14,1 (OCH_2CH_3).

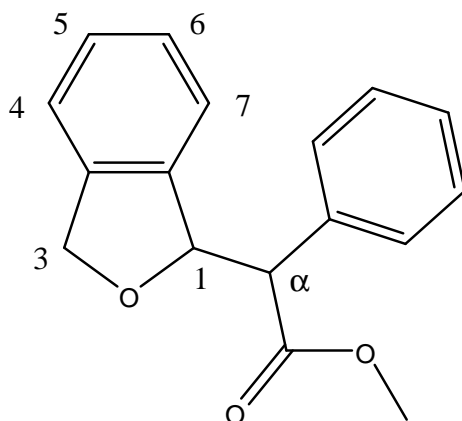


6.7 SÍNTESIS DE 2-(1,3-DIHIDROISOBENZOFURAN-1-IL)-2-FENILACETATO DE METILO



En un matraz de 50 mL de dos bocas, bajo atmósfera de argón, se añaden 8,9 mg (0,02 mmol) de acetato de rodio, 0,2 mL (1,83 mmol) de 1,3-dihidroisobenzofurano y 10 mL de hexano seco como disolvente. La disolución se calienta a reflujo y se adicionan mediante una bomba de jeringa durante 4 horas 176 mg (1,00 mmol) de fenildiazoacetato de metilo disueltos en 10 mL de hexano seco. Completada la adición la mezcla de reacción se agita durante dos horas más y se toma una alícuota que se analiza por cromatografía de gases para comprobar que todo el diazocompuesto ha reaccionado. El crudo de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra a vacío utilizando el rotavapor. Posteriormente, se introduce en el horno de bolas y se destila el exceso de reactivo que no ha reaccionado.

El producto se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo en proporción 9/1 y gel de sílice como fase estacionaria. Se obtiene una mezcla de los diastereoisómeros. El rendimiento de la reacción es del 30%. La asignación de los productos se pudo realizar después de un estudio de RMN utilizando la estrategia llevada a cabo por Davies y colaboradores en la asignación de las señales para el producto de inserción en THF.^{15,23}



Unlike 2-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-2-fenil-acetato de metilo:

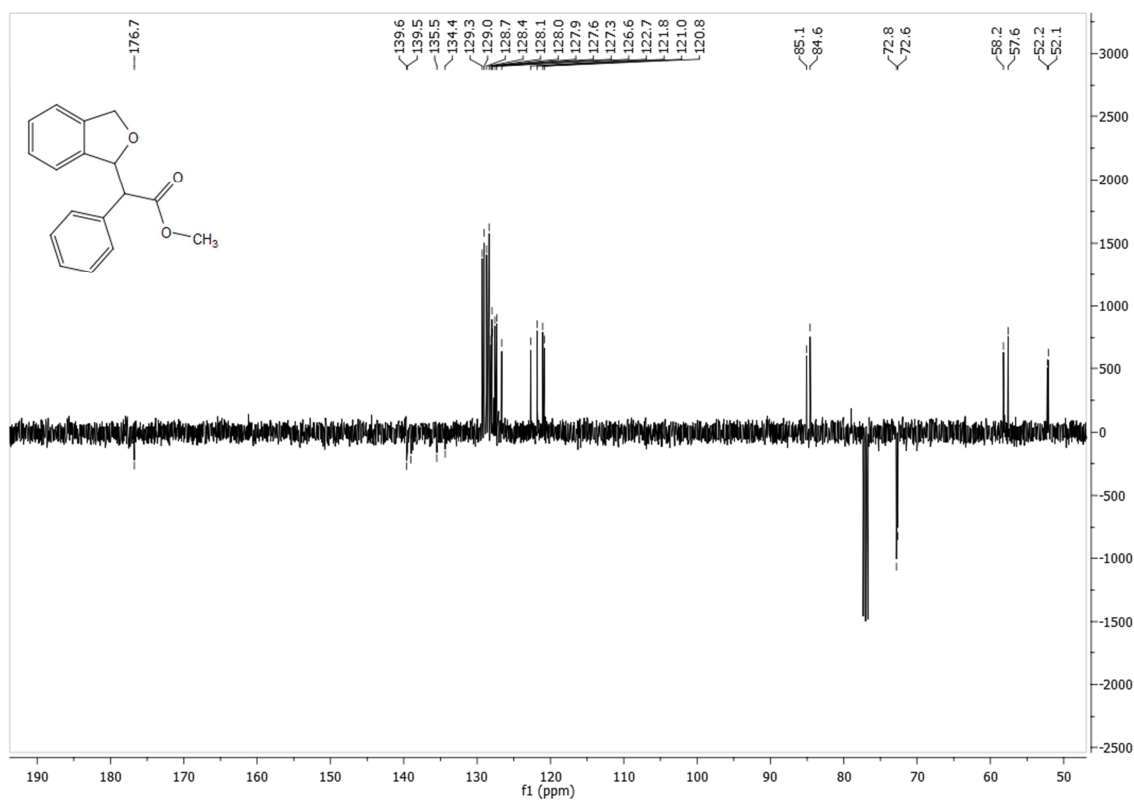
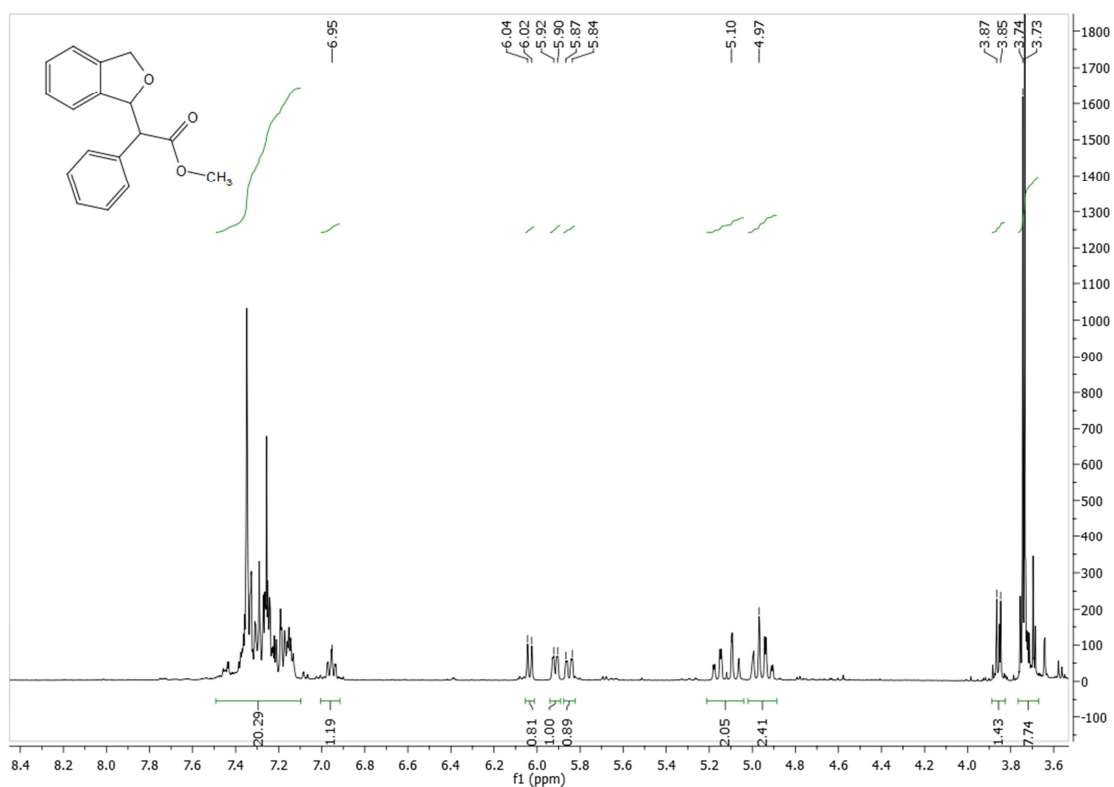
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,30 – 7,06 (m, 7H, Ar), 6,88 (ddd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 7,7 Hz, J = 1,2 Hz, H6), 5,97 (d, 1H, J = 7,7 Hz, H7), 5,78 (dd, 1H, J = 9,6 Hz, J = 2,4 Hz, H7), 5,10 (dd, 1H, J = 12,4 Hz, J = 2,4 Hz, H3), 5,02 (d, 1H, J = 12,4 Hz, H3'), 3,68 (d, 1H, J = 9,6 Hz, H α), 3,68 (s, 3H, OCH₃).

Like 2-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-2-fenil-acetato de metilo:

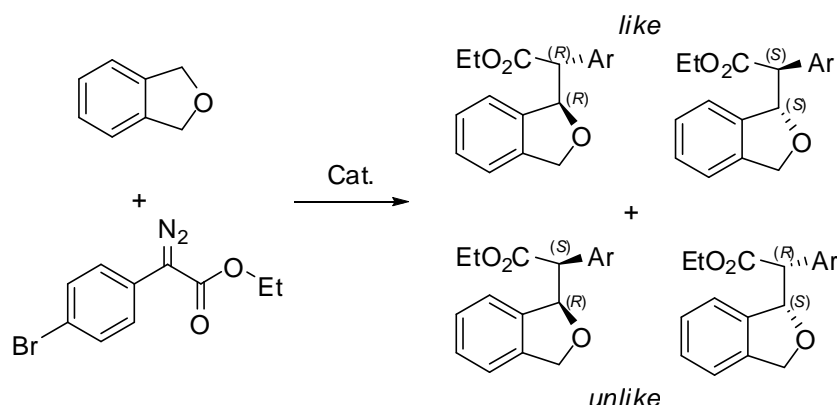
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,30 – 7,06 (m, 9H, Ar), 5,85 (dd, 1H, J = 7,2 Hz, J = 2,4 Hz, H1), 4,92 (d, 1H, J = 12 Hz, H3), 4,86 (dd, 1H, J = 12 Hz, J = 2,4 Hz, H3') 3,78 (d, 1H, J = 7,2 Hz, H α), 3,67 (s, 3H, OCH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) (de ambas parejas de enantiómeros): 176,7; 176,7 139,6; 139,5; 135,5; 135,4; 129,3; 129,0; 128,7; 128,4; 128,1; 128,0; 127,9; 127,6; 127,3; 126,7; 85,1; 84,6; 72,8; 72,6; 58,2; 57,6; 52,2; 52,1.

(En los espectros de RMN se muestra una mezcla de las dos parejas de enantiómeros).

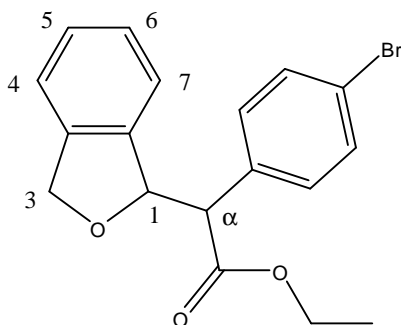


6.8 SÍNTESIS DE 2-(4-BROMOFENIL)-2-(1,3-DIHIIDROISOBENZOFURAN-1-IL) ACETATO DE METILO



En un matraz de 50 mL de dos bocas, bajo atmósfera de argón, se añaden 8,9 mg (0,02 mmol) de acetato de rodio, 0,2 mL (1,83 mmol) de 1,3-dihidroisobenzofurano y 10 mL de hexano seco como disolvente. La disolución se calienta a reflujo y se adicionan mediante una bomba de jeringa durante 4 horas 268 mg (1,00 mmol) de 4-bromofenildiazoacetato de etilo disueltos en 10 mL de hexano seco. Completada la adición la mezcla de reacción se agita durante dos horas más y se toma una alicuota que se analiza por cromatografía de gases para comprobar que todo el diazocompuesto ha reaccionado. El crudo de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra a vacío utilizando el rotavapor. Posteriormente, se introduce en el horno de bolas y se destila el exceso de reactivo que no ha reaccionado.

El producto se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo en proporción 9/1 y gel de sílice como fase estacionaria. Se obtiene una mezcla de los diastereoisómeros. El rendimiento de la reacción es del 72%. La asignación de los productos se pudo realizar después de un estudio de RMN utilizando la estrategia llevada a cabo por Davies y colaboradores en la asignación de las señales para el producto de inserción en THF.^{15,23}



Unlike 2-(4-bromofenil)-2-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-acetato de etilo:

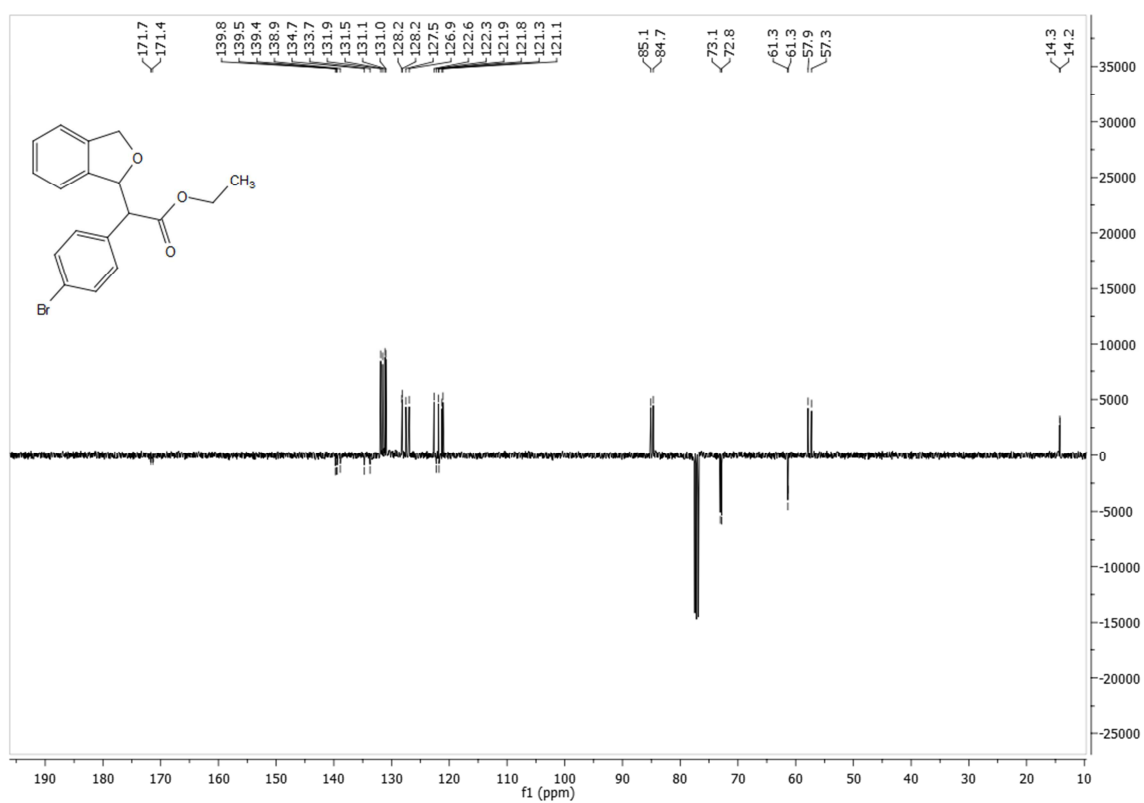
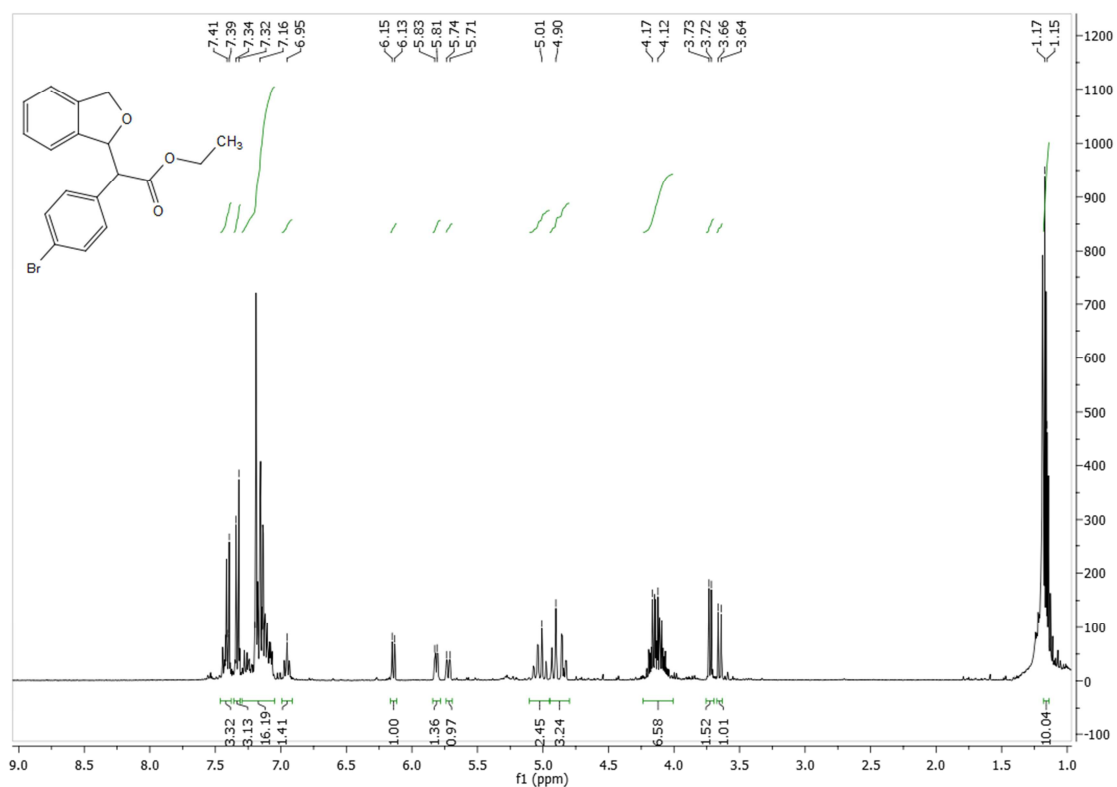
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,50 – 7,46 (m, 2H, Ar), 7,27 – 7,14 (m, 4H, Ar), 7,02 (ddd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 7,7 Hz, J = 0,7 Hz, H6), 6,21 (d, 1H, J = 7,7 Hz, H7), 5,79 (dd, 1H, J = 9,3 Hz, J = 2 Hz, H1), 5,13 (dd, 1H, J = 12,2 Hz, J = 2 Hz, H3), 5,06 (d, 1H, J = 12,2 Hz, H3'), 4,28 – 4,12 (m, 2H, CH₂CH₃), 3,72 (d, 1H, J = 9,3 Hz, H_α), 1,24 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₂CH₃).

Like 2-(4-bromofenil)-2-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-acetato de etilo:

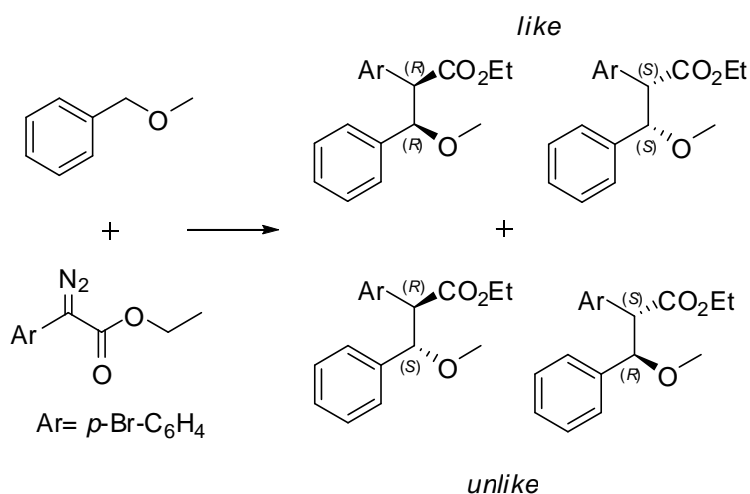
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,42 – 7,38 (m, 2H, Ar), 7,27 – 7,14 (m, 6H, Ar), 5,88 (dd, 1H, J = 7,1 Hz, J = 2,5 Hz, H1), 4,99 (d, 1H, J = 12,7 Hz, H3), 4,91 (dd, 1H, J = 12,7 Hz, J = 2,5 Hz, H3'), 4,28 – 4,12 (m, 2H, CH₂CH₃), 3,79 (d, 1H, J = 7,1 Hz, H_α), 1,23 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₂CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) (de ambas parejas de enantiómeros): 171,7; 171,4; 139,8; 139,5; 139,4; 134,7; 133,7; 131,9; 131,5; 131,1; 131,0; 128,2; 128,1; 127,5; 126,9; 122,6; 122,3; 121,9; 121,8; 121,3; 121,1; 85,1; 84,7; 73,1; 72,8; 61,3; 61,3; 57,9; 57,3; 14,3; 14,2.

(En los espectros de RMN se muestra una mezcla de las dos parejas de enantiómeros).

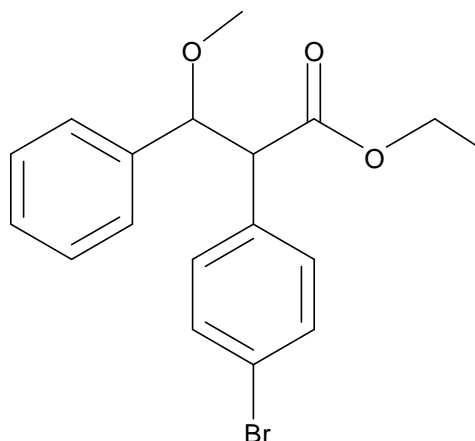


6.9 SÍNTESIS DE 2-(4-BROMOFENIL)-3-METOXI-3-FENILPROPANOATO DE ETILO



En un matraz de 50 mL de dos bocas, bajo atmósfera de argón, se añaden 8,9 mg (0,02 mmol) de acetato de rodio, 0,25 mL (2,02 mmol) de bencil-metil éter y 10 mL de hexano seco como disolvente. La disolución se calienta a reflujo y se adicionan mediante una bomba de jeringa durante 4 horas 268 mg (1,00 mmol) de 4-bromofenildiazoacetato de etilo disueltos en 10 mL de hexano seco. Completada la adición la mezcla de reacción se agita durante dos horas más y se toma una alícuota que se analiza por cromatografía de gases para comprobar que todo el diazocompuesto ha reaccionado. El crudo de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra a vacío utilizando el rotavapor. Posteriormente, se introduce en el horno de bolas y se destila el exceso de reactivo que no ha reaccionado.

El producto se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo en proporción 9/1 y gel de sílice como fase estacionaria. Se obtiene una mezcla de los diastereoisómeros. El rendimiento de la reacción es del 90%. La asignación de los productos como *like* y *unlike* se ha basado en los espectros de ^1H -RMN del 2,3-difenil-3-metoxi-propanoato de metilo¹¹⁷ y de otros compuestos relacionados.¹¹⁸



Unlike 2-(4-bromofenil)-3-fenil-3-metoxi-propanoato de etilo:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,25 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,2-7,14 (m, 3H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,97 (d, 2H, J = 8,4Hz), 4,63 (d, 1H, J = 10,4Hz), 4,22 (m, 2H), 3,76 (d, 1H, J = 10,4Hz), 3,22 (s, 3H), 1,27 (t, 3H, J = 7,2Hz).

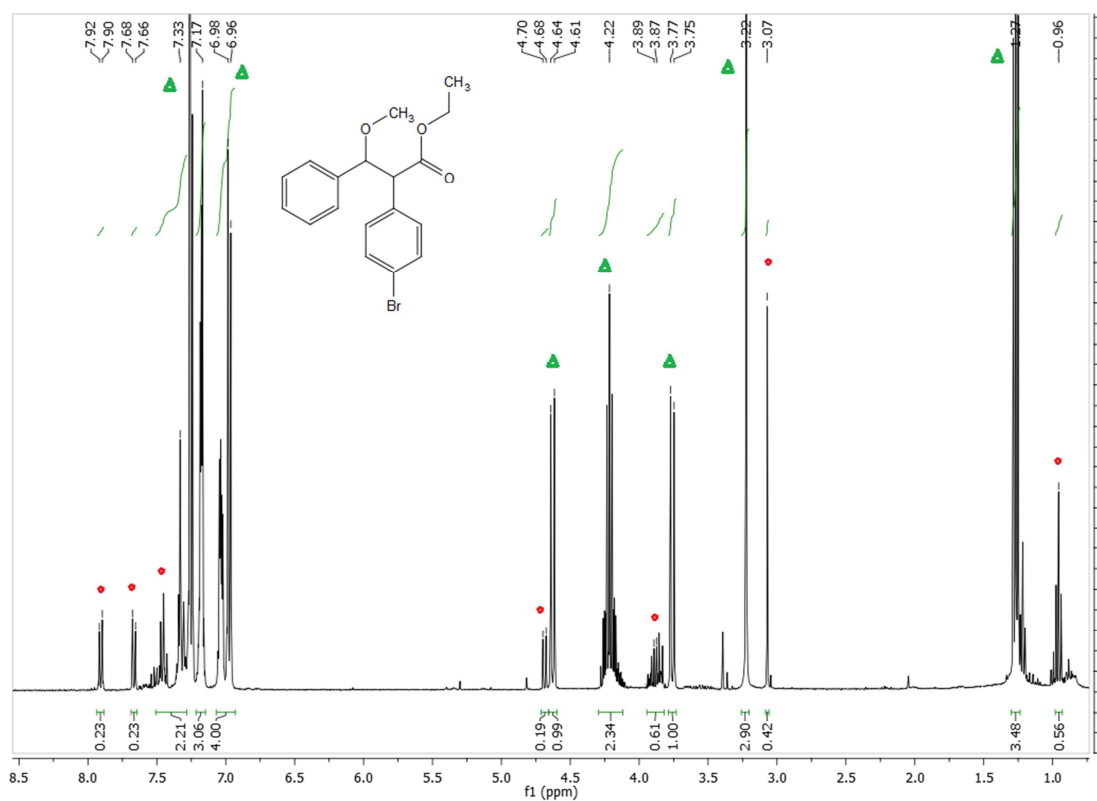
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): 172,3; 138,2; 134,0; 131,5; 130,7; 130,6; 128,3; 127,6; 121,7; 85,9; 61,3; 59,2; 57,1; 14,3.

Like 2-(4-bromofenil)-3-fenil-3-metoxi-propanoato de etilo:

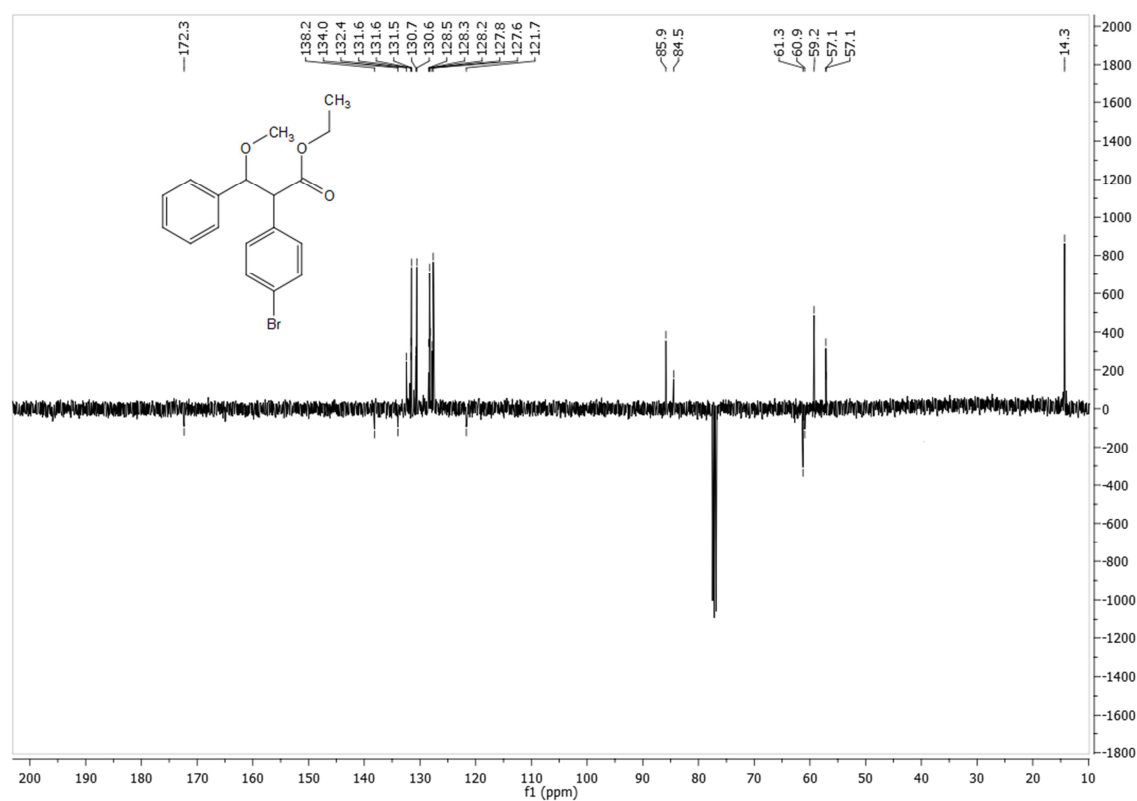
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,91 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,36 - 7,23 (m, 5H), 4,69 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,88 (m, 2H), 3,84 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,07 (s, 3H), 0,96 (t, 3H, J = 7,2Hz).

(Al no poder aislarse el producto no pudo determinarse el espectro completo de ¹³C).

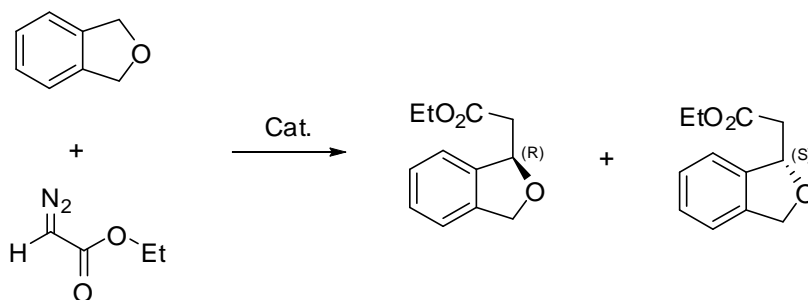
(En los espectros de RMN se muestra una mezcla de las dos parejas de enantiómeros).



(Triángulos para las señales de los productos *unlike*, y círculos para las de los *like*).

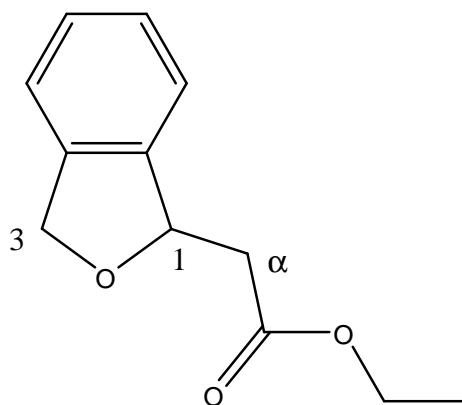


6.10 SÍNTESIS DE 2-(1,3-DIHIDROISOBENZOFURAN-1-IL)-ACETATO DE ETILO



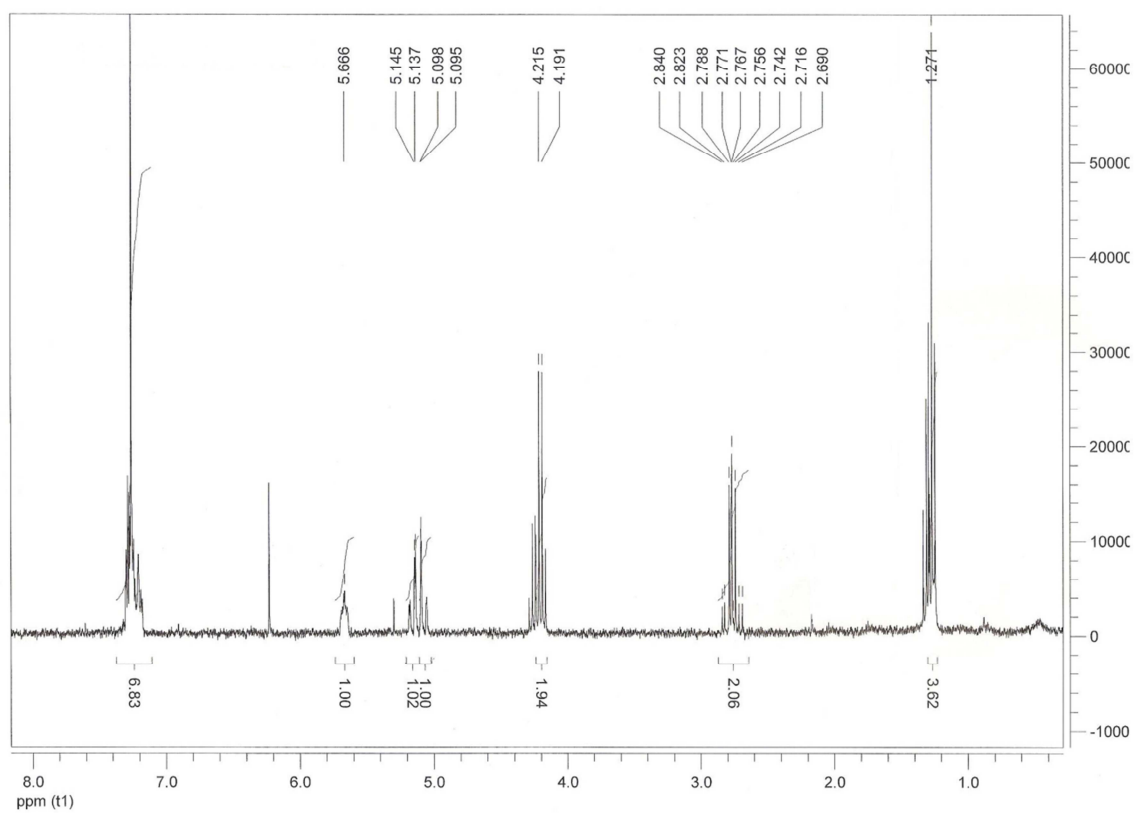
En un matraz de 50 mL de dos bocas, bajo atmósfera de argón, se añaden 100 mg de catalizador (triflato de cobre inmovilizado en laponita), 0,2 mL (1,83 mmol) de 1,3-dihidroisobenzofurano y 10 mL de hexano seco como disolvente. La disolución se calienta a reflujo y se adicionan mediante una bomba de jeringa durante 4 horas 268 mg (1,00 mmol) de 4-bromofenildiazoacetato de etilo disueltos en 10 mL de hexano seco. Completada la adición la mezcla de reacción se agita durante dos horas más y se toma una alícuota que se analiza por cromatografía de gases para comprobar que todo el diazocompuesto ha reaccionado. El crudo de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra a vacío utilizando el rotavapor. Posteriormente, se introduce en el horno de bolas y se destila el exceso de reactivo que no ha reaccionado.

El producto se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo en proporción 9/1 y gel de sílice como fase estacionaria. Se obtiene una mezcla de los diastereoisómeros. El rendimiento de la reacción es del 31%. La asignación de los productos se pudo realizar después de un estudio de RMN utilizando la estrategia llevada a cabo por Davies y colaboradores en la asignación de las señales para el producto de inserción en THF.^{15,23}



2-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-acetato de etilo:

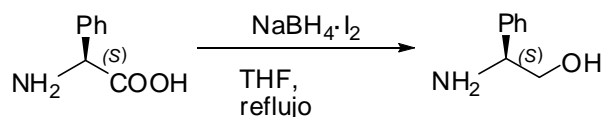
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,26 – 7,10 (m, 4H, Ar), 5,67 (m, 1H, H1), 5,14 (dd, 1H, J = 12,8 Hz, J = 2,8 Hz, H3), 5,09 (dd, 1H, J = 12,8 Hz, H3'), 4,2 (c, 2H, J = 7,6 Hz, CH₂CH₃), 2,77 (m, 2H, H_α), 1,27 (t, 3H, J = 7,6 Hz, CH₂CH₃).



6.11 SÍNTESIS DE LIGANDOS QUIRALES

6.11.1 SÍNTESIS DE 2,2'-ISOPROPILIDEN-BIS[(4S)-4-FENIL-4,5-DIHIIDROOXAZOL]

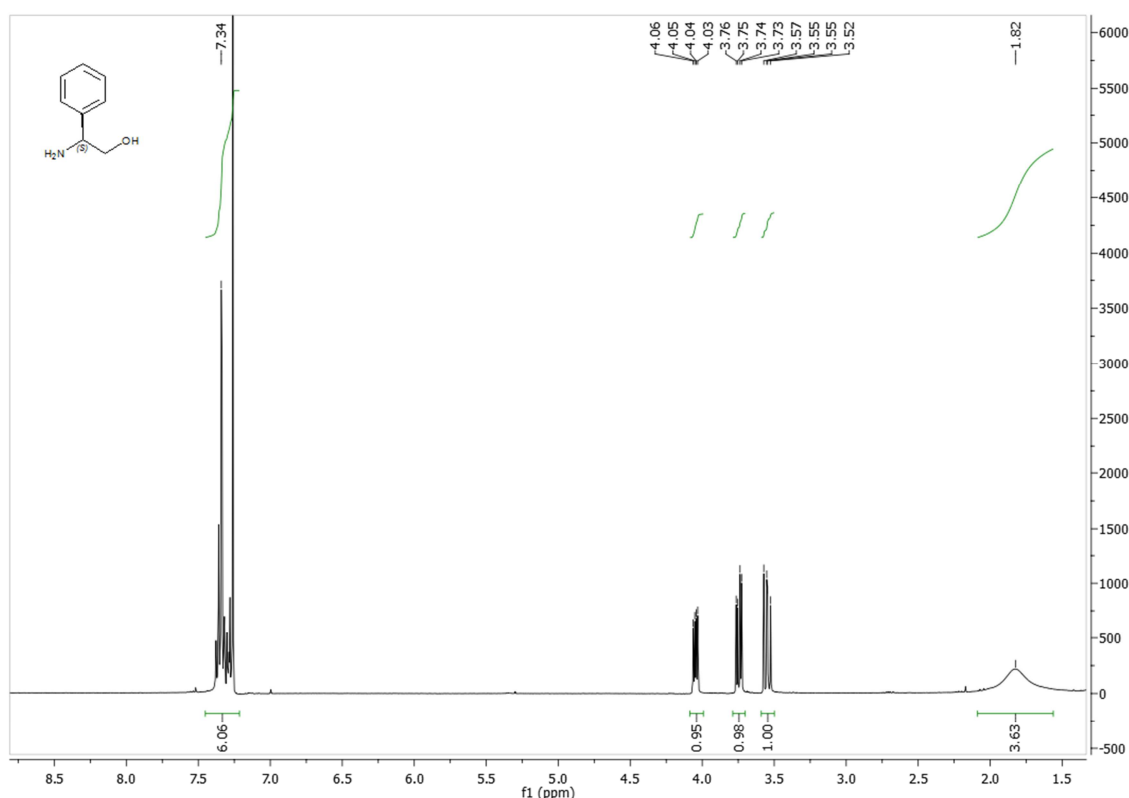
6.11.1.1 Síntesis de (S) – fenilglicinol



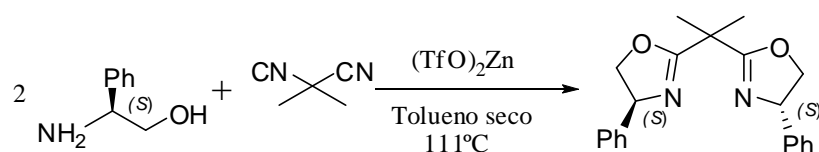
En un matraz de 500 mL de dos bocas, provisto de un refrigerante y un embudo de adición, se disuelven 11,48 g (76,0 mmol) de (S)-fenilglicina en 200 mL de THF seco bajo atmósfera de argón. A continuación, se añaden 6,92 g (183,9 mmol) de NaBH₄. Se coloca una disolución de 19,30 g (76 mmoles) de yodo en 50 mL de THF en el embudo de adición y se adiciona gota a gota, durante aproximadamente 30 minutos, mientras la mezcla permanece en agitación a 0°C. Una vez completada la adición de yodo la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 21 horas.

Una vez transcurrido este tiempo se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se añade metanol cuidadosamente hasta que se vuelve transparente con el fin de eliminar el exceso de NaBH₄. Tras 30 minutos de agitación el disolvente se evapora en el rotavapor, quedando una pasta blanca que se disuelve mediante la adición de 150 mL de una disolución acuosa de KOH al 20% en peso. La disolución se deja agitando durante 4 horas, tiempo tras el cual se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro y el disolvente se evapora en el rotavapor. El producto se purifica mediante una recristalización en hexano. El rendimiento de la reacción es del 65%.

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7,38 - 7,27 (m, 5H), 4,05 (dd, 1H, J= 4,8Hz, J = 8,2 Hz), 3,74 (dd, 1H, J= 4,8 Hz, J = 10,6 Hz), 3,55 (dd, 1H, J=8,2 Hz, J = 10,6 Hz), 1,82 (Sa, 3H).



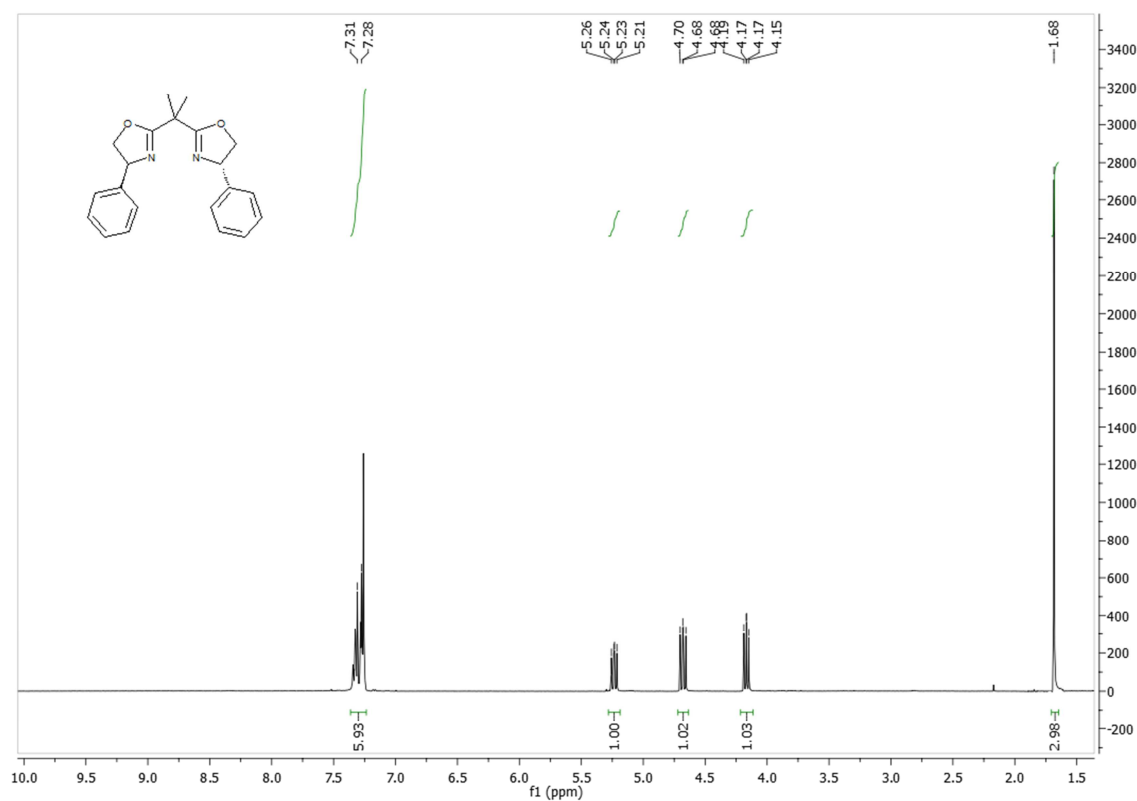
6.11.1.2 Síntesis de 2,2'-isopropiliden-bis[(4S)-4-fenil-4,5-dihidrooxazol]



En un matraz de dos bocas de 100 mL, bajo atmósfera de argón, se disuelven 0,235 g (2,50 mmol) de dimetilmalononitrilo en 15 mL de tolueno seco. Una vez disuelto se adicionan 0,925 g (2,55 mmol) de triflato de zinc seco. Se agita durante 5 minutos y se añaden 0,700 g (5,10 mmol) de (S)-fenilglicinol. Finalmente se añaden otros 15 mL de tolueno seco y la reacción se deja a reflujo (111°C) durante 48 horas.

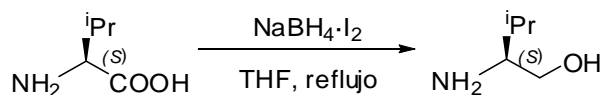
Al cabo de ese tiempo se deja que el crudo alcance la temperatura ambiente y entonces se lava con una disolución saturada de NaCl (1 x 30 mL) y con una disolución al 5% de bicarbonato de sodio (2 x 30 mL). La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro y se evapora el disolvente en el rotavapor. El rendimiento de la reacción es del 54%.

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7,32 - 7,25 (m, 10H), 5,24 (dd, 2H, J=7,7 Hz, J=10 Hz), 4,68 (dd, 2H, J=8 Hz, J=10 Hz), , 4,17(dd, 2H, J=7,7 Hz, J=8 Hz), 1,68 (s, 6H)



6.11.3 SÍNTESIS DE 2,2'-METILIMINO-BIS[(4S)-4-ISOPROPIL-4,5-DIHIDROOXAZOL]

6.11.3.1 Síntesis de (S) – valinol

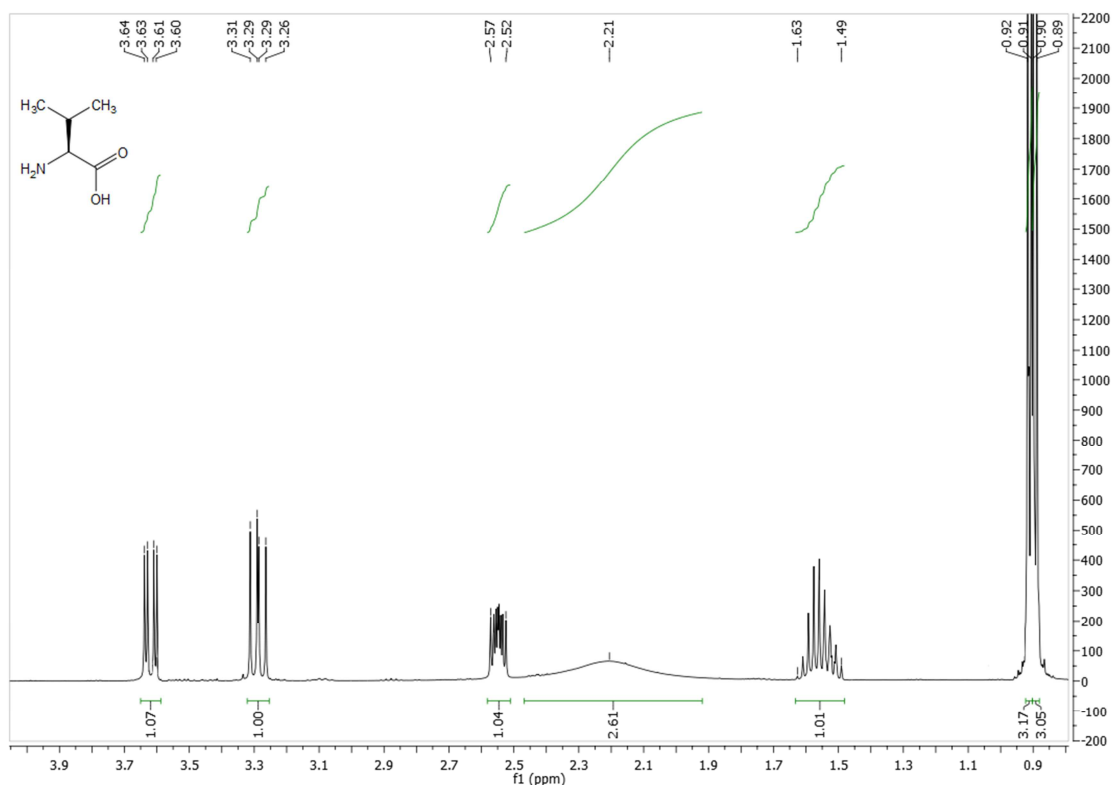


En un matraz de 500 mL de dos bocas, provisto de un refrigerante y un embudo de adición, se disuelven 8,90 g (76,0 mmol) de (S)-valina en 200 mL de THF seco bajo atmósfera de argón. A continuación, se añaden 6,92 g (183,9 mmol) de NaBH₄. Se coloca una disolución de 19,30 g (76 mmoles) de yodo en 50 ml de THF en el embudo de adición y se adiciona gota a gota, durante aproximadamente 30 minutos,

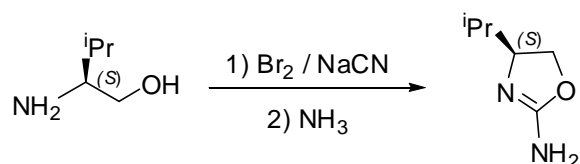
mientras la mezcla permanece en agitación a 0°C. Una vez completada la adición de yodo la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 21 horas.

Una vez transcurrido este tiempo se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se añade metanol cuidadosamente hasta que se vuelve transparente con el fin de eliminar el exceso de NaBH₄. Tras 30 minutos de agitación el disolvente se evapora en el rotavapor, quedando una pasta blanca que se disuelve mediante la adición de 150 mL de una disolución acuosa de KOH al 20% en peso. La disolución se deja agitando durante 4 horas, tiempo tras el cual se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro y el disolvente se evapora en el rotavapor. El producto se purifica mediante destilación en el horno de bolas. El rendimiento de la reacción es del 95%.

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 3,62 (dd, 1H, J = 10,8 Hz, J = 3,6 Hz), 3,29 (dd, 1H, J = 10,8 Hz, J = 9 Hz), 2,55 (m, 1H), 2,21 (sa, 3H), 1,55 (m, 1H), 0,92 (d, 3H, J = 3 Hz), 0,89 (d, 3H, J=3 Hz).



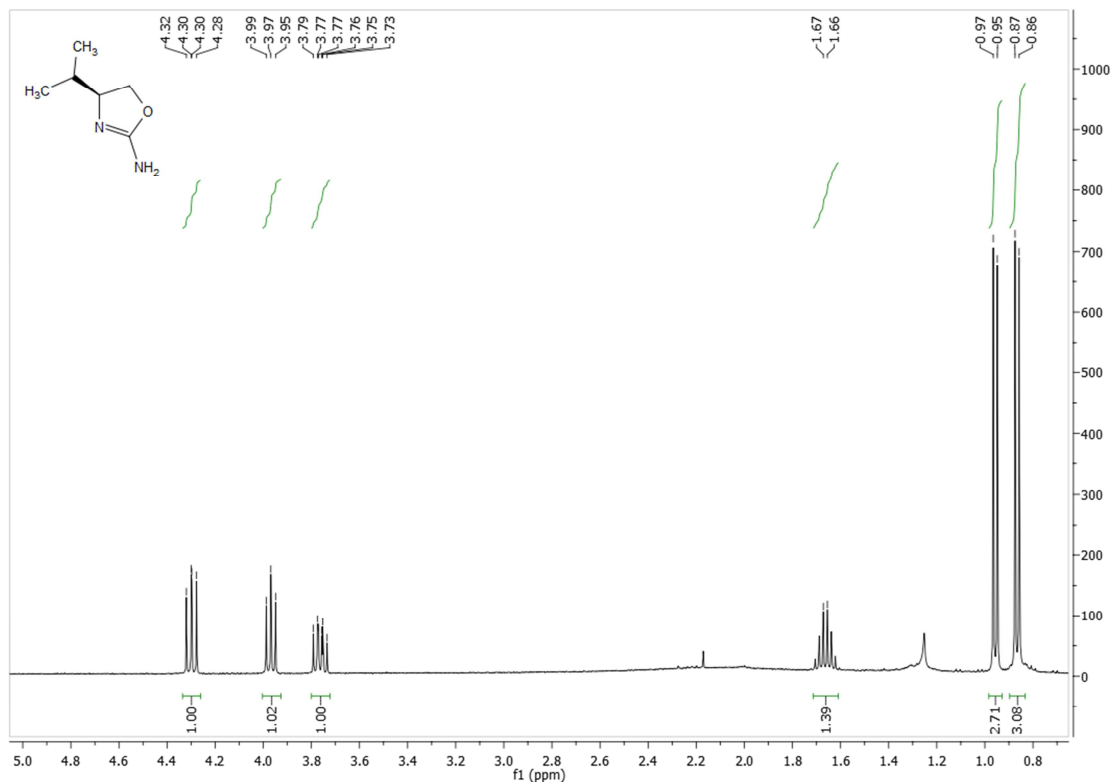
6.11.3.2 Síntesis de 2-amino-(4S)-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol



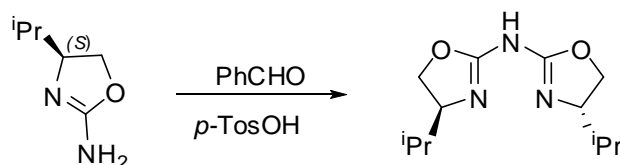
A una disolución de 0,84 mL de Br_2 (33 mmol; 2,63 g) en 40 mL de metanol a 0°C , se le añaden, durante una hora 1,61 g (33 mmol) de cianuro sódico. A continuación se añaden 3,51 g (30 mmol) de (S)-2-valinol, disueltos en 7 mL de metanol, y se continúa agitando la mezcla durante una hora a temperatura ambiente. Después, se trata la disolución con 15 mL de amoníaco al 25%, se agita durante 15 minutos para posteriormente evaporar el disolvente a vacío.

El residuo se disuelve en una disolución de NaOH al 20% para a continuación extraer con acetato de etilo (4 x 40 mL). La fase orgánica se seca con MgSO_4 anhidro, el disolvente se evapora y el aminoalcohol se separa del residuo obtenido mediante recrystalización en acetona. Se obtiene un rendimiento en torno al 70%.

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 4,86 (sa, 2H), 4,30 (dd, 1H, $J = 8,7 \text{ Hz}$, $J = 7,9 \text{ Hz}$), 3,97 (dd, 1H, $J = 7,9 \text{ Hz}$, $J = 7,2 \text{ Hz}$), 3,75 (ddd, 1H, $J = 8,9 \text{ Hz}$, $J = 8,7 \text{ Hz}$, $J = 7,2 \text{ Hz}$), 1,67 (m, 1H), 0,96 (d, 3H, $J = 6,9 \text{ Hz}$), 0,87 (d, 3H, $J = 6,9 \text{ Hz}$).

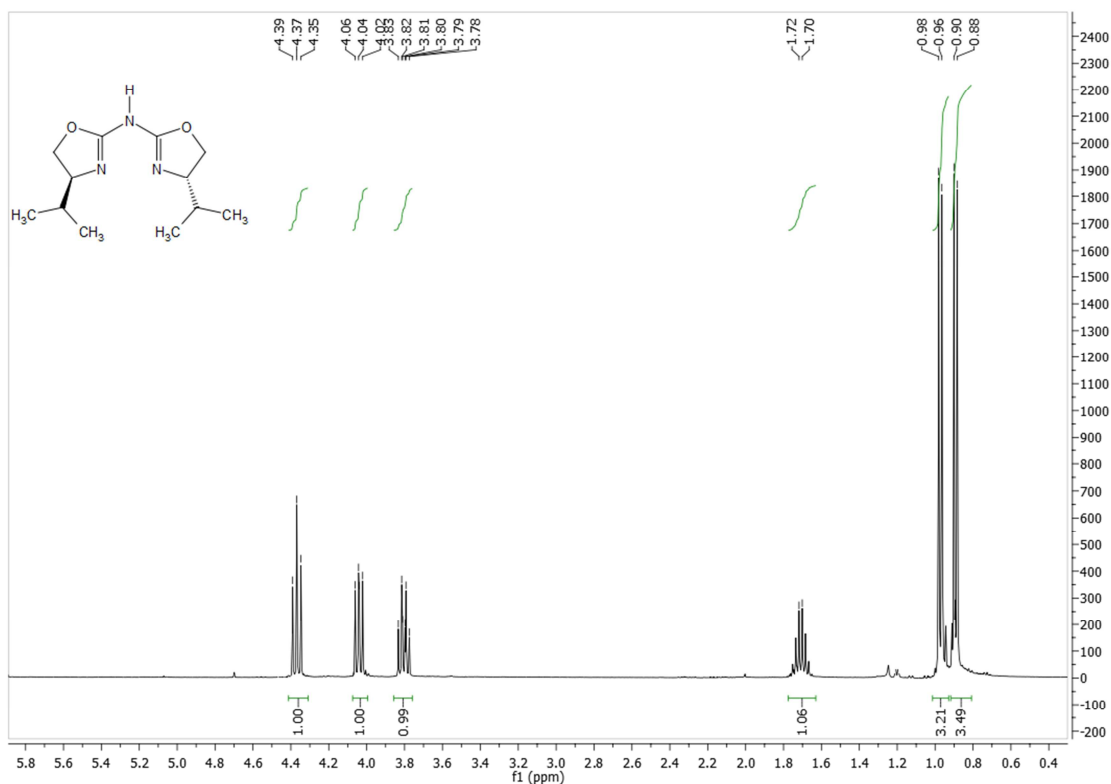


6.11.3.3 Síntesis de 2,2'-imino-bis[(4S)-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol]

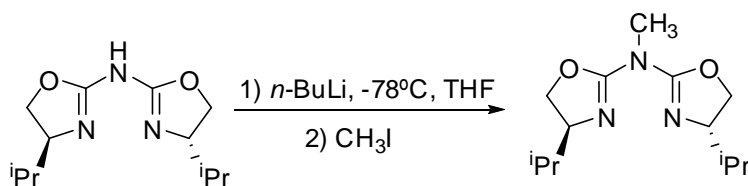


En un matraz de 100 mL de dos bocas, se introducen 1,152 g (9 mmol) de 2-amino-(4S)-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol, 0,46 mL (4,5 mmol) de benzaldehído destilado y 85,5 mg (0,45 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico. Se disuelven en 60 mL de tolueno seco bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 horas utilizando un Dean Stark. Al cabo de este tiempo la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de media presión (CombiFlash), utilizando como eluyente hexano y 2-propanol. El producto se recrystaliza en acetona obteniéndose un rendimiento cercano al 60%.

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 4,37 (dd, 2H, J = 8,8 Hz, J = 8,5 Hz), 4,05 (dd, 2H, J = 8,5 Hz, J = 7,1 Hz), 3,80 (ddd, 2H; J = 8,8 Hz, J = 7,1 Hz, J = 7,0 Hz), 1,71 (m, 2H), 0,98 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 0,90 (d, 6H, J = 6,7 Hz).

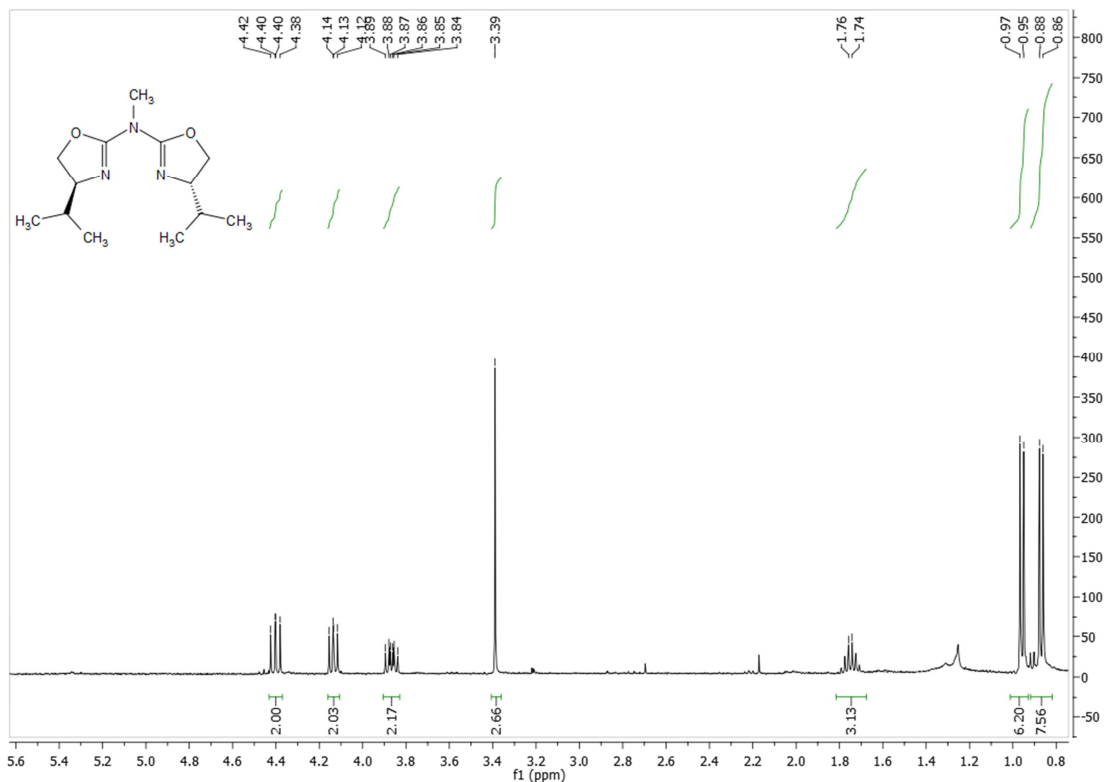


6.11.3.4 Síntesis de 2,2'-metilimino-bis[(4S)-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol]



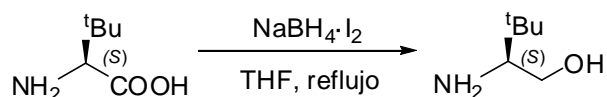
En un schlenk bajo atmósfera de argón, se añaden 100 mg (0,42 mmol) de 2,2'-imino-bis[(4S)-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol] y 5 mL de THF seco. Se procede a enfriar la disolución y cuando se alcanzan -78°C se adicionan lentamente 0,26 mL (0,42 mmol) de una disolución de BuLi en hexano 1,6M. La disolución se agita durante 20 minutos y se añaden 0,13 mL (2,11 mmol) de CH_3I . Una vez hecho esto, se saca el schlenk del baño frío y se deja que agite a temperatura ambiente durante 24 horas. Trascurrido este tiempo la mezcla de reacción se concentra a vacío y se añaden 5 mL de CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 (1x5mL). La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3x5mL). La combinación de fases orgánicas se seca con MgSO_4 anhidro, se filtra y se concentra a vacío. Se obtiene el producto puro con un rendimiento en torno al 95%.

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 4,40 (dd, 2H, $J = 9,0$ Hz, $J = 8,5$ Hz), 4,13 (dd, 2H, $J = 8,5$ Hz, $J = 7,1$ Hz), 3,87 (ddd, 2H, $J = 9,0$ Hz, $J = 7,1$ Hz, $J = 6,6$ Hz), 3,39 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 0,96 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz), 0,87 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz).



6.11.4 SÍNTESIS DE 2,2'-METILIMINO-BIS[(4S)-4-*tert*-BUTIL-4,5-DIHIDROOXAZOL]

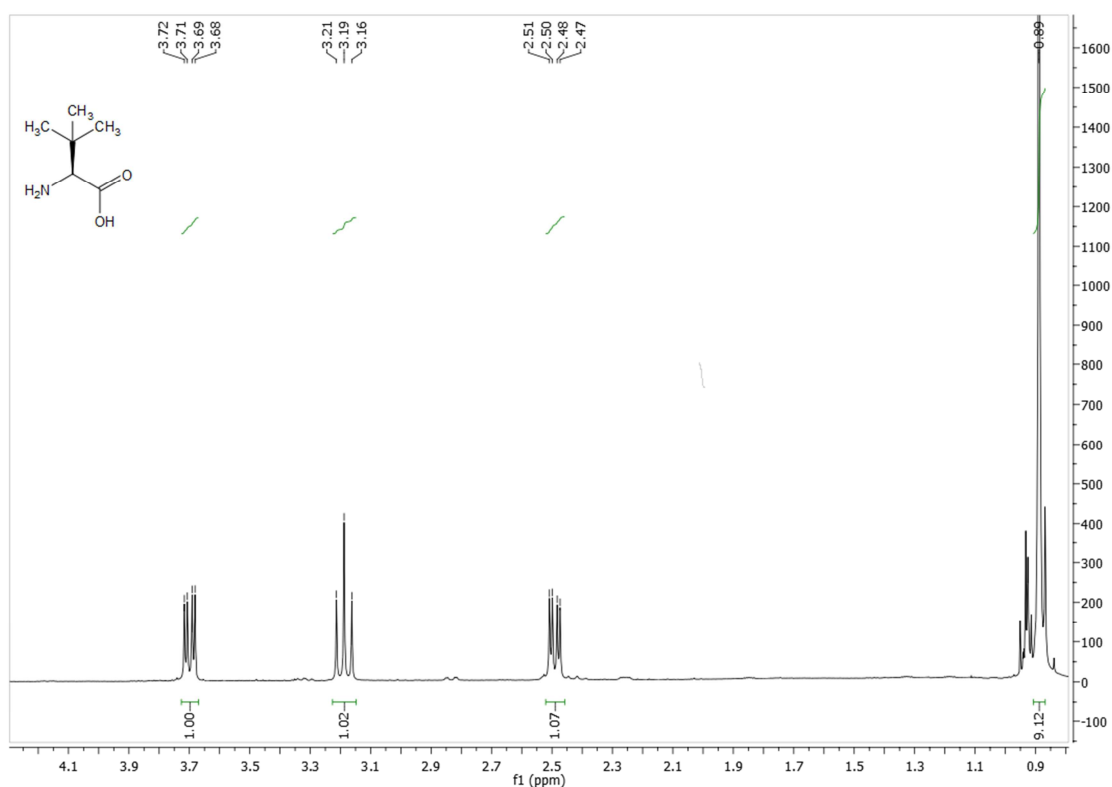
6.11.4.1 Síntesis de (S) – *tert*-leucinol



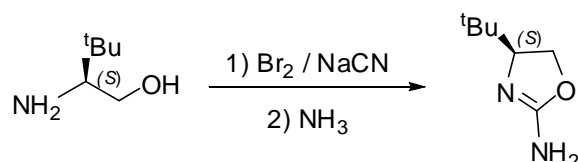
En un matraz de 500 mL de dos bocas, provisto de un refrigerante y un embudo de adición, se disuelven 2,49 g (18,0 mmol) de (S)-*tert*-leucina en 200 mL de THF seco bajo atmósfera de argón. A continuación, se añaden 1,73 g (46 mmol) de NaBH₄. Se coloca una disolución de 4,83 g (18,0 mmol) de yodo en 50 mL de THF en el embudo de adición y se adiciona gota a gota, durante aproximadamente 30 minutos, mientras la mezcla permanece en agitación a 0°C. Una vez completada la adición de yodo la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 horas.

Una vez transcurrido este tiempo se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se añade metanol cuidadosamente hasta que se vuelve transparente con el fin de eliminar el exceso de NaBH₄. Tras 30 minutos de agitación el disolvente se evapora en el rotavapor, quedando una pasta blanca que se disuelve mediante la adición de 150 mL de una disolución acuosa de KOH al 20% en peso. La disolución se deja agitando durante 4 horas, tiempo tras el cual se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro y el disolvente se evapora en el rotavapor. El producto se purifica mediante destilación en el horno de bolas. El rendimiento de la reacción es del orden del 90%.

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 3,70 (dd, 1H, J = 10 Hz, J = 3,4 Hz), 3,19 (t, 1H, J = 10 Hz), 2,49 (dd, 1H, J = 10 Hz, J = 3,4 Hz), 2,36 (sa, 3H), 0,89 (s, 9H).



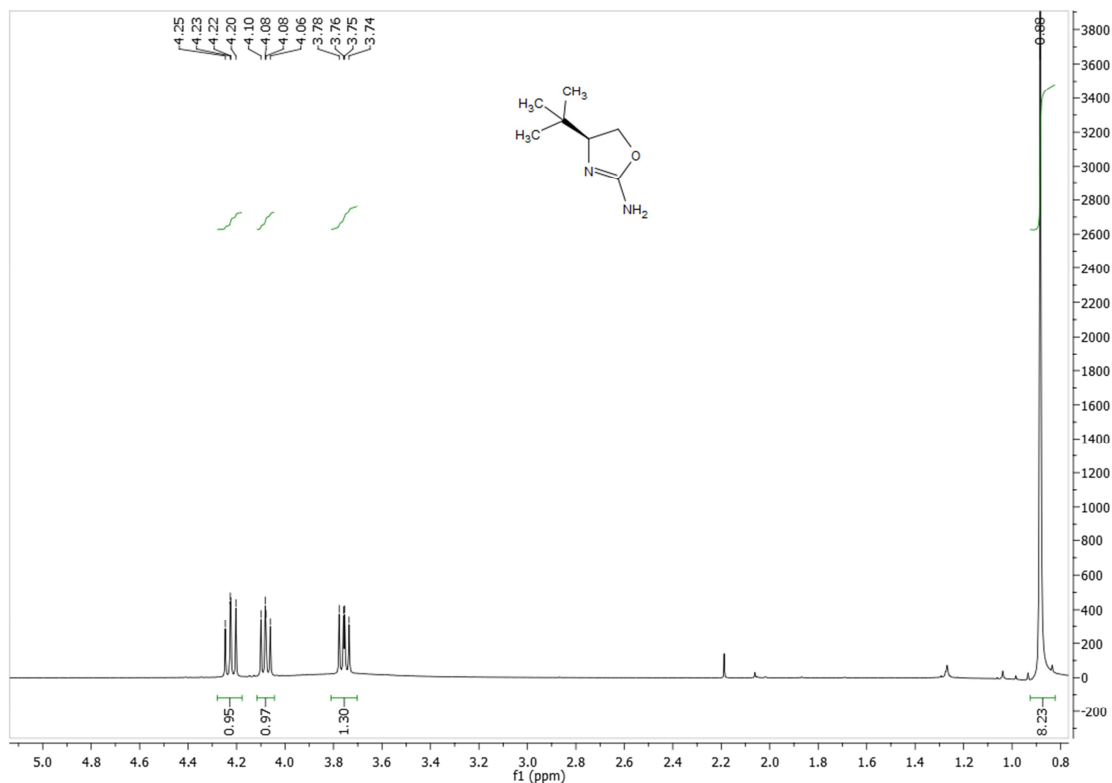
6.11.4.2 Síntesis de 2-amino-(4S)-4-*terc*-butil-4,5-dihidrooxazol



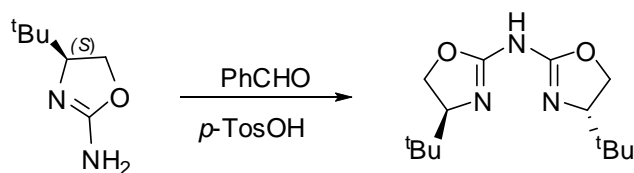
A una disolución de 0,42 mL de Br₂ (16,5 mmol; 1,32 g) en 40 mL de metanol a 0° C, se le añaden, durante una hora 0,81 g (16,5 mmol) de cianuro sódico. A continuación, se adicionan 1,97 g (15 mmol) de (S)-*terc*-leucinol, disueltos en 7 mL de metanol, y se continúa agitando la mezcla durante una hora a temperatura ambiente. Después, se trata la disolución con 15 mL de amoníaco al 25%, se agita durante 15 minutos para posteriormente evaporar el disolvente a vacío.

El residuo se disuelve en una disolución de NaOH al 20% para a continuación extraer con acetato de etilo (4 x 40 mL). La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro, el disolvente se evapora y el aminoalcohol se separa del residuo obtenido mediante recristalización en acetona. Se obtiene un rendimiento en torno al 70%.

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 4,39 (sa, 2H), 4,22 (dd, 1H, $J = 9,3$ Hz, $J = 8,3$ Hz), 4,08 (dd, 1H, $J = 8,3$ Hz, $J = 7,1$ Hz), 3,76 (dd, 1H, $J = 9,3$ Hz, $J = 7,1$ Hz), 0,88 (s, 9H).



6.11.4.3 Síntesis de 2,2'-imino-bis[(4S)-4-*tert*-butil-4,5-dihidrooxazol]

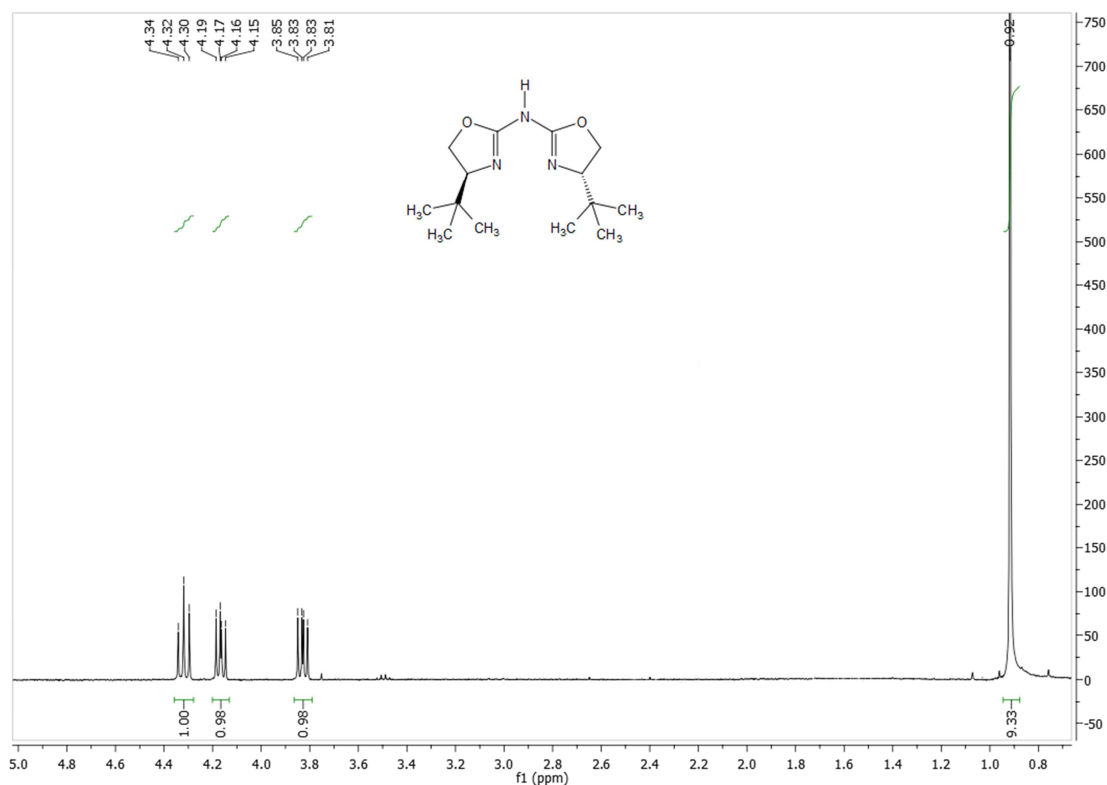


En un matraz de 100 mL de dos bocas, se introducen 1,136 g (8 mmol) de 2-amino-(4S)-4-*tert*-butil-4,5-dihidrooxazol, 0,41 mL (4 mmol) de benzaldehído destilado y 76 mg (0,4 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico. Se disuelven en 60 mL de tolueno seco bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 horas utilizando un Dean Stark.

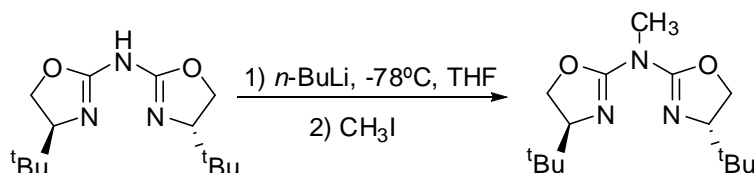
Al cabo de este tiempo la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante

cromatografía de media presión (CombiFlash), utilizando como eluyente hexano y 2-propanol. El producto se recristaliza en acetona obteniéndose un rendimiento cercano al 60%.

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 4,32 (dd, 2H, J = 9,3 Hz, J = 8,9 Hz), 4,16 (dd, 2H, J = 8,9 Hz, J = 6,7 Hz), 3,83 (dd, 2H, J = 9,3 Hz, J = 6,7 Hz, J = 7,0 Hz), 0,92 (s, 18H).



6.11.4.4 Síntesis de 2,2'-metilimino-bis[(4S)-4-*terc*-butil-4,5-dihidrooxazol]

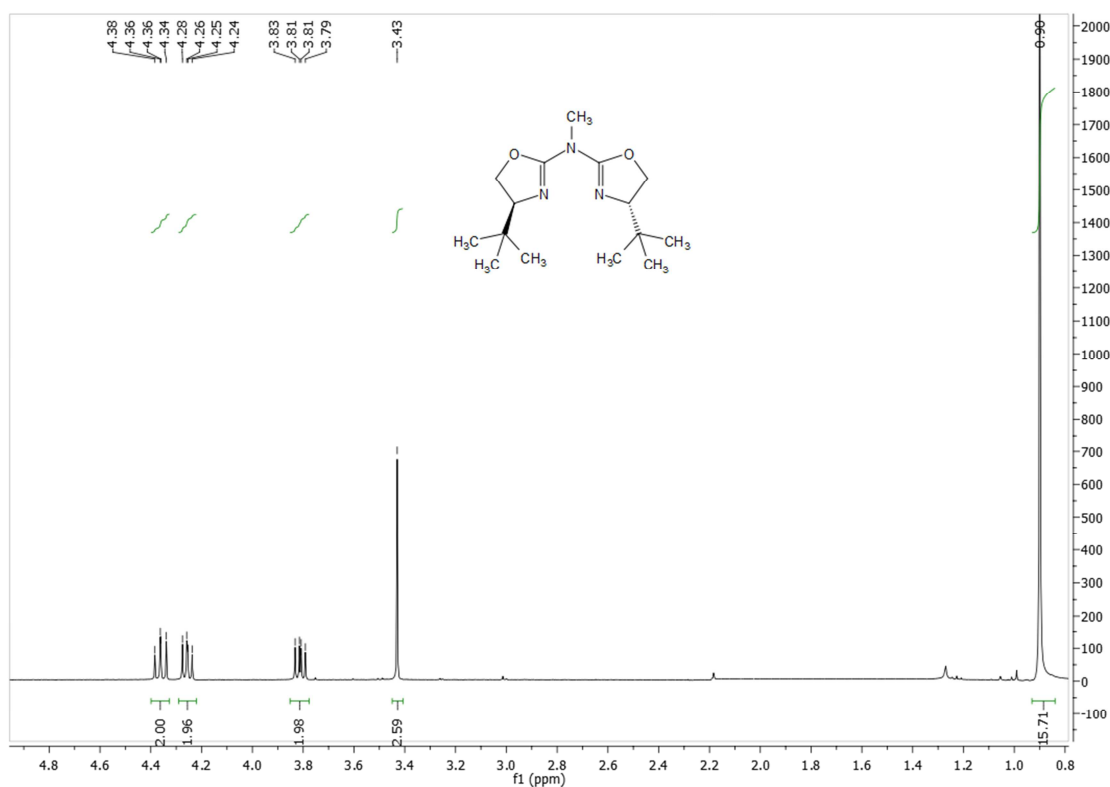


En un schlenk bajo atmósfera de argón, se añaden 117 mg (0,42 mmol) de 2,2'-imino-bis[(4S)-4-*terc*-butil-4,5-dihidrooxazol] y 5 mL de THF seco. Se procede a enfriar la disolución y cuando se alcanzan -78 °C se adicionan lentamente 0,26 mL (0,42 mmol) de una disolución de BuLi en hexano 1,6M. La disolución se agita durante

20 minutos y se añaden 0,13 mL (2,11 mmol) de CH_3I . Una vez hecho esto, se saca el schlenk del baño frío y se deja que agite a temperatura ambiente durante 24 horas.

Trascurrido este tiempo la mezcla de reacción se concentra a vacío y se añaden 5 mL de CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 (1×5mL). La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3×5mL). La combinación de fases orgánicas se seca con MgSO_4 anhidro, se filtra y se concentra a vacío. Se obtiene el producto puro con un rendimiento en torno al 95%.

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 4,36 (dd, 2H, $J = 9,3$ Hz, $J = 8,7$ Hz), 4,25 (dd, 2H, $J = 8,7$ Hz, $J = 6,6$ Hz), 3,81 (dd, 2H, $J = 9,3$ Hz, $J = 6,6$ Hz), 3,43 (s, 3H), 0,90 (s, 18H).



6.12 REACCIONES DE INSERCIÓN C-H

6.12.1. Reacción homogénea de inserción C-H

El complejo catalítico se prepara disolviendo bajo atmósfera de argón 0,02 mmol del ligando correspondiente y 0,02 mmol de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ en 0,5 mL de CH_2Cl_2 seco. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos aproximadamente, se microfiltra y el disolvente se evapora bajo corriente de argón.

En un matraz de 50 mL de dos bocas y bajo atmósfera de argón se disuelve el complejo en 10 mL del sustrato anhidro en el caso de: THF, cumeno o etilbenceno y 10 mL de hexano en el caso de: 4-isopropilanol, 1,3-dihidroisobenzofurano y bencilmetil éter. Si el sustrato no actúa como disolvente se han de añadir al matraz los equivalentes de sustrato correspondientes. Posteriormente, con ayuda de una microjeringa se añaden 100 μL (0,51 mmol) de decano. La disolución se calienta a la temperatura indicada y se adiciona mediante una bomba de jeringa durante 4 horas 1 mmol del diazocompuesto correspondiente disuelto en 10 mL del disolvente utilizado (sustrato o hexano). En el caso de las reacciones con THF la adición se produce en solo 2 horas.

Completada la adición, la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos en el caso de THF y durante 4 horas en el caso de que sea otro de los sustratos utilizados. Después de ese tiempo, se coge una alícuota y se analiza por cromatografía de gases para determinar el rendimiento y la selectividad *unlike/like*, así como por HPLC con fase estacionaria quiral para determinar los excesos enantioméricos.

6.12.2. Reacción heterogénea de inserción C-H

En un matraz de 50 mL de dos bocas y bajo atmósfera de argón se introducen 100 mg del catalizador inmovilizado y 10 mL del sustrato anhidro en el caso de: THF, cumeno o etilbenceno y 10 mL de hexano en el caso de: 4-isopropilanol, 1,3-dihidroisobenzofurano y bencil-metil éter. Si el sustrato no actúa como disolvente se han de añadir al matraz los equivalentes de sustrato indicados en las condiciones de cada reacción. Posteriormente, con ayuda de una microjeringa se añaden 100 μ L (0,51 mmol) de decano. La disolución se calienta a la temperatura indicada y se adicionan mediante una bomba de jeringa durante 4 horas 1 mmol del diazocompuesto correspondiente disuelto en 10 mL del disolvente utilizado. En el caso de las reacciones con THF la adición se produce en solo 2 horas.

Completada la adición, la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos en el caso de THF y durante 4 horas en el caso del resto de sustratos utilizados. Después de ese tiempo, se coge una alícuota y se analiza tal y como se ha indicado en el punto anterior, para obtener los resultados de rendimiento y selectividades. El catalizador se filtra a vacío, se lava con 5 mL de CH_2Cl_2 anhidro y se seca a vacío para su posterior reutilización en las mismas condiciones.

6.13 DETERMINACIÓN DE RESULTADOS

6.13.1 Determinación de rendimiento y relación *unlike/like*

La determinación del rendimiento y de la relación *unlike/like* se ha realizado mediante cromatografía de fases en todos los casos excepto en la reacción entre THF y 4-bromofenildiazoacetato de etilo (diastereoselectividad determinada por RMN). Para ello se han utilizado las siguientes condiciones genéricas:

- ❖ Temperatura del detector: 230°C
- ❖ Temperatura del inyector: 250°C
- ❖ Gas portador: Helio
- ❖ Presión de cabeza de columna: 20 p. s. i.

Los programas de temperaturas, equipo y columna varían en función de la reacción por lo que se especificarán junto a los cromatogramas de cada una de las reacciones.

Para la determinación del rendimiento a los productos de inserción C-H de cada reacción se ha elaborado una recta de calibrado usando n-decano como patrón interno y disoluciones del producto de la reacción en una concentración conocida. Los valores de la calibración se añaden en cada uno de los casos.

6.13.1.1 Reacción entre THF y 4-bromofenildiazoacetato de etilo

- ❖ Cromatógrafo: Agilent 6890 con detector de ionización de llama
- ❖ Columna: HP-5 (30 m x 0,32 mm x 0,25 µm)
- ❖ Programa de temperatura: 100°C (3 min); 15°C/min hasta 200°C (10 min); 30°C/min hasta 250°C (10 min)
- ❖ Tiempo de retención de los productos de inserción:
 - 10,2 minutos (salen los 4 isómeros que se forman juntos)

Se procedió a preparar una recta de calibrado utilizando una serie de disoluciones con diferente relación entre producto y patrón interno:

$$\frac{\text{masa productos}}{\text{masa decano}} = 2,3256 \frac{\text{área productos}}{\text{área decano}} \quad (r^2 = 0,9988)$$

De esta ecuación se puede obtener fácilmente la expresión del rendimiento:

$$\%R_{dto} = 1,0551 \frac{\text{mmol decano} \cdot \text{área de los productos}}{\text{mmol de diazocompuesto} \cdot \text{área de decano}} \cdot 100$$

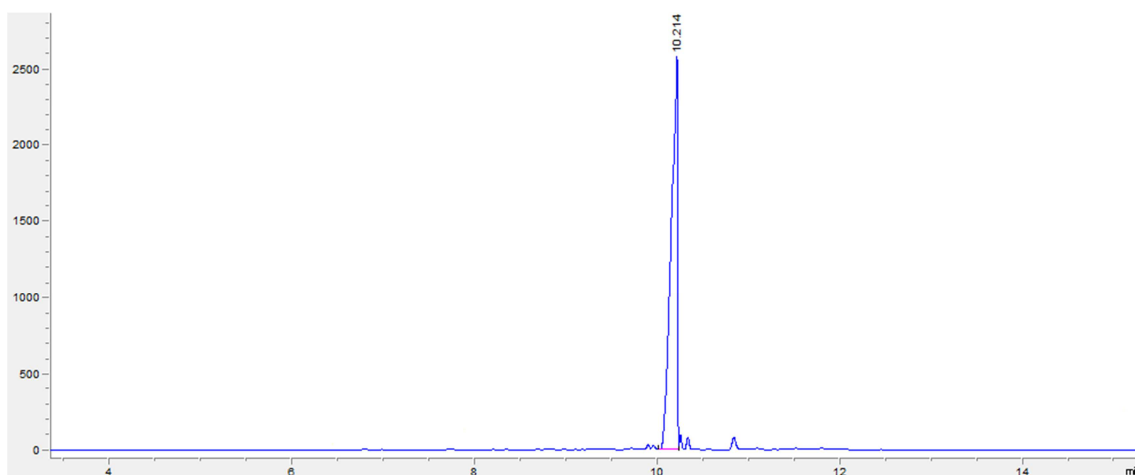


Figura 34. Cromatograma de gases de la reacción de inserción C-H entre THF y 4-bromofenildiazoacetato de etilo.

6.13.1.2 Reacción entre etilbenceno y fenildiazoacetato de metilo

- ❖ Cromatógrafo: HP 5890 Serie II
- ❖ Columna: SPB®-5 (5,5% fenilsilicona)
- ❖ Programa de temperaturas: 120°C (3 min); 3°C/min hasta 200°C (5 min); 30°C/min hasta 250°C (10 min)
- ❖ Tiempo de retención de los productos de inserción:
 - 22,1 minutos productos con la configuración *unlike*
 - 23,1 minutos productos con la configuración *like*

Se procedió a preparar una recta de calibrado utilizando una serie de disoluciones con diferente relación entre producto y patrón interno:

$$\frac{\text{masa productos}}{\text{masa decano}} = 1,1695 \frac{\Sigma \text{área productos}}{\text{área decano}} \quad (r^2 = 0,9938)$$

De esta ecuación se puede obtener fácilmente la expresión del rendimiento:

$$\%Rdto = 0,6538 \frac{\text{mmol decano} \cdot (\text{área productos like} + \text{área productos unlike})}{\text{mmol de diazocompuesto} \cdot \text{área de decano}} \cdot 100$$

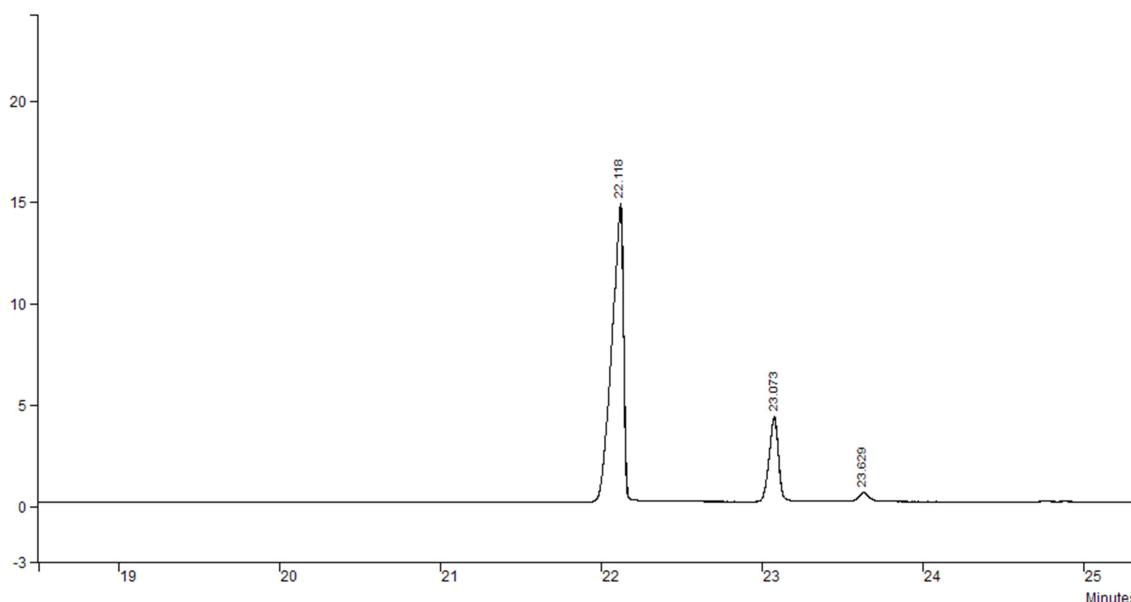


Figura 35. Cromatograma de gases de la reacción de inserción C-H entre etilbenceno y fenildiazoacetato de metilo.

6.13.1.3 Reacción entre cumeno y fenildiazoacetato de metilo

- ❖ Cromatógrafo: HP 5890 Serie II
- ❖ Columna: SPB®-5 (5,5% fenilsilicona)
- ❖ Programa de temperaturas: 120°C (3 min); 3°C/min hasta 200°C (5 min); 30°C/min hasta 250°C (10 min)
- ❖ Tiempo de retención de los productos de inserción:
 - 25,3 minutos

Se procedió a preparar una recta de calibrado utilizando una serie de disoluciones con diferente relación entre producto y patrón interno:

$$\frac{\text{masa productos}}{\text{masa decano}} = 2,6903 \frac{\Sigma \text{área productos}}{\text{área decano}} \quad (r^2 = 0,9982)$$

De esta ecuación se puede obtener fácilmente la expresión del rendimiento:

$$\%Rdto = 1,4247 \frac{\text{mmol decano} \cdot (\text{área productos})}{\text{mmol de diazocompuesto} \cdot \text{área de decano}} \cdot 100$$

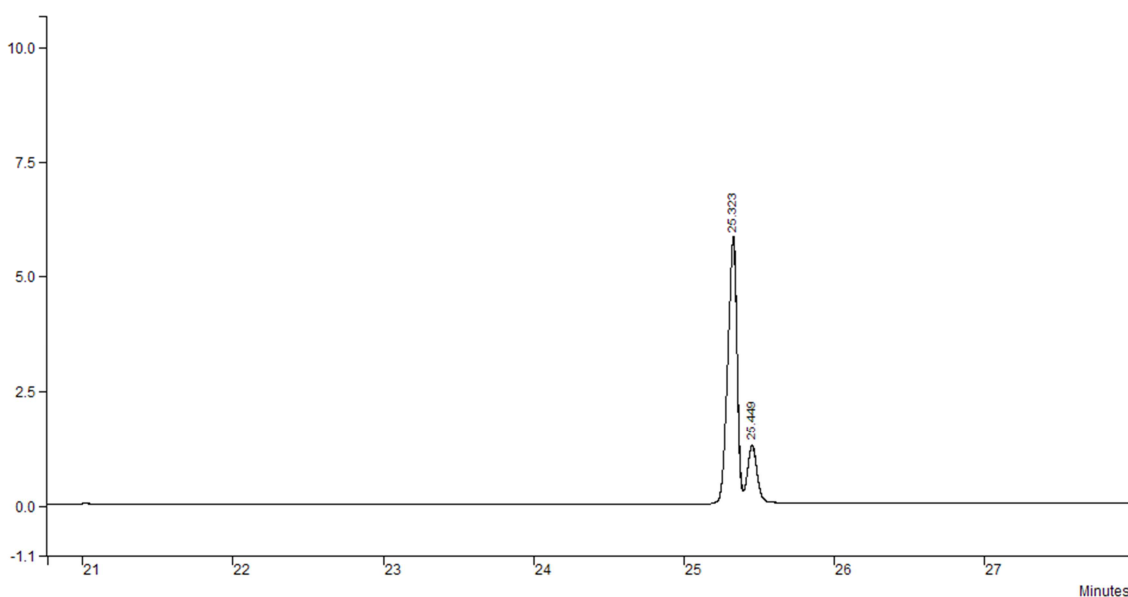


Figura 36. Cromatograma de gases de la reacción de inserción C-H entre cumeno y fenildiazoacetato de metilo.

6.13.1.4 Reacción entre 4-isopropilanol y 4-bromofenildiazoacetato de etilo

- ❖ Cromatógrafo: Agilent 6890 con detector de ionización de llama
- ❖ Columna: HP-5 (30 m x 0,32 mm x 0,25 µm)
- ❖ Programa de temperaturas: 100°C (3 min); 15°C/min hasta 200°C (10 min); 30°C/min hasta 250°C (10 min)
- ❖ Tiempo de retención de los productos de inserción:
 - 18,9 minutos

Se procedió a preparar una recta de calibrado utilizando una serie de disoluciones con diferente relación entre producto y patrón interno:

$$\frac{\text{masa productos}}{\text{masa decano}} = 3,9793 \frac{\Sigma \text{área productos}}{\text{área decano}} \quad (r^2 = 0,9843)$$

De esta ecuación se puede obtener fácilmente la expresión del rendimiento:

$$\%R_{dto} = 1,4452 \frac{\text{mmol decano} \cdot (\text{área productos})}{\text{mmol de diazocompuesto} \cdot \text{área de decano}} \cdot 100$$

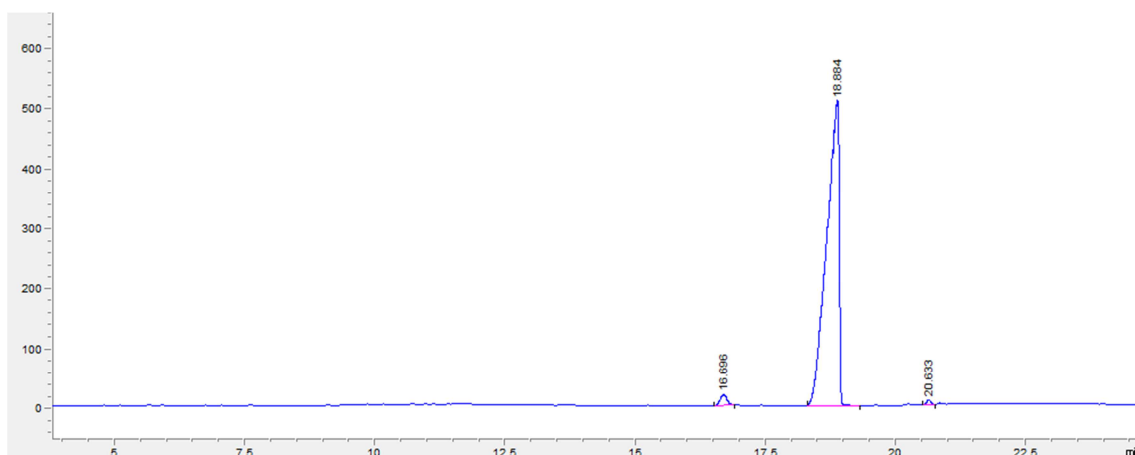


Figura 37. Cromatograma de gases de la reacción de inserción C-H entre 4-isopropilanol y 4-bromofenildiazoacetato de etilo.

6.13.1.5 Reacción entre 1,3-dihidroisobenzofurano y fenildiazoacetato de metilo

- ❖ Cromatógrafo: Agilent 6890 con detector de ionización de llama
- ❖ Columna: HP-5 (30 m x 0,32 mm x 0,25 µm)
- ❖ Programa de temperatura: 100°C (3 min); 15°C/min hasta 200°C (10 min); 30°C/min hasta 250°C (10 min)
- ❖ Tiempo de retención de los productos de inserción:
 - 10,0 minutos productos con la configuración *unlike*
 - 10,2 minutos productos con la configuración *like*

Se procedió a preparar una recta de calibrado utilizando una serie de disoluciones con diferente relación entre producto y patrón interno:

$$\frac{\text{masa productos}}{\text{masa decano}} = 0,9297 \frac{\Sigma \text{área productos}}{\text{área decano}} \quad (r^2 = 0,9999)$$

De esta ecuación se puede obtener fácilmente la expresión del rendimiento:

$$\%Rdto = 0,493 \frac{\text{mmol decano} \cdot (\text{área productos like} + \text{área productos unlike})}{\text{mmol de diazocompuesto} \cdot \text{área de decano}} \cdot 100$$

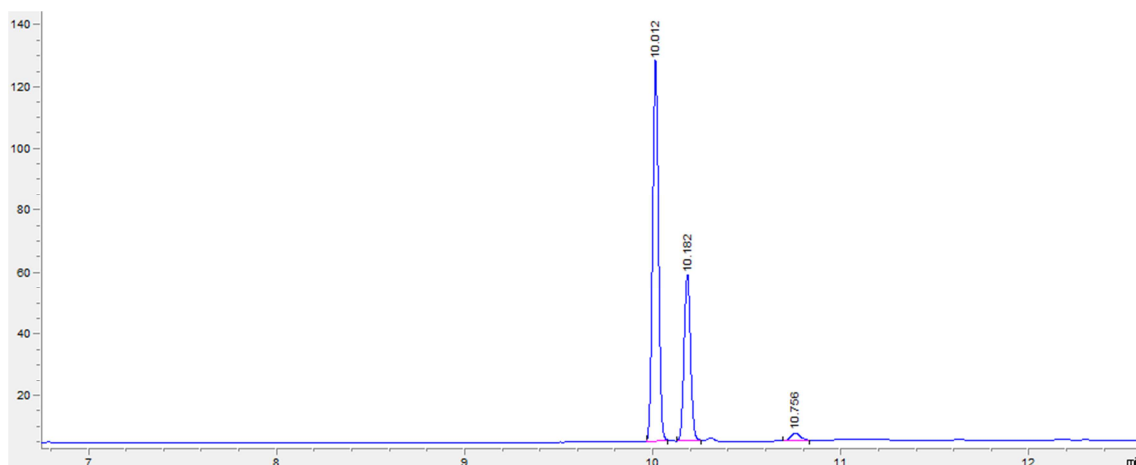


Figura 38. Cromatograma de gases de la reacción de inserción C-H entre 1,3-dihidroisobenzofurano y fenildiazoacetato de metilo.

6.13.1.6 Reacción entre 1,3-dihidroisobenzofurano y 4-bromofenildiazoacetato de etilo

- ❖ Cromatógrafo: Agilent 6890 con detector de ionización de llama
- ❖ Columna: HP-5 (30 m x 0,32 mm x 0,25 µm)
- ❖ Programa de temperatura: 100°C (3 min); 15°C/min hasta 200°C (10 min); 30°C/min hasta 250°C (10 min)
- ❖ Tiempo de retención de los productos de inserción:
 - 15,6 minutos productos con la configuración *unlike*
 - 16,4 minutos productos con la configuración *like*

Se procedió a preparar una recta de calibrado utilizando una serie de disoluciones con diferente relación entre producto y patrón interno:

$$\frac{\text{masa productos}}{\text{masa decano}} = 1,8525 \frac{\Sigma \text{área productos}}{\text{área decano}} \quad (r^2 = 0,9956)$$

De esta ecuación se puede obtener fácilmente la expresión del rendimiento:

$$\%Rdto = 0,731 \frac{\text{mmol decano} \cdot (\text{área productos like} + \text{área productos unlike})}{\text{mmol de diazocompuesto} \cdot \text{área de decano}} \cdot 100$$

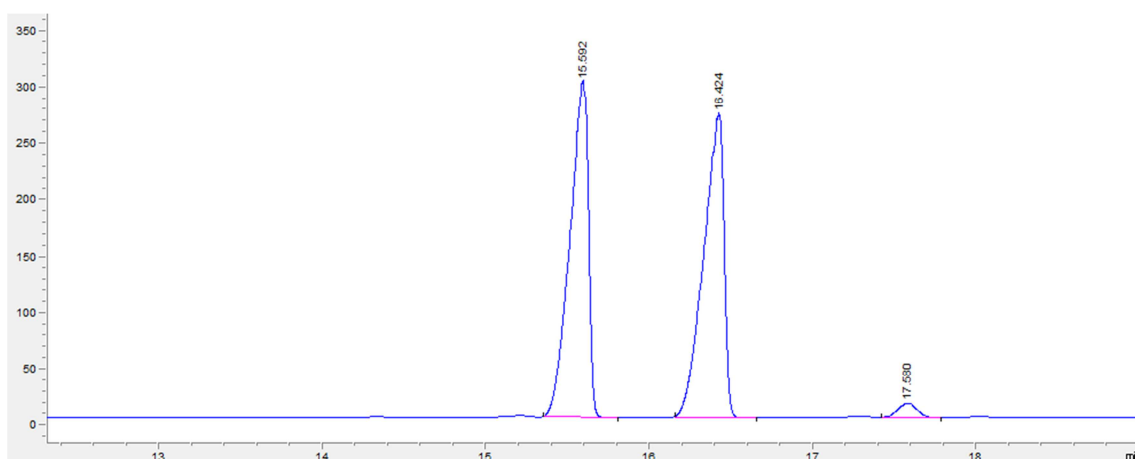


Figura 39. Cromatograma de gases de la reacción de inserción C-H entre 1,3-dihidroisobenzofurano y 4-bromofenildiazoacetato de etilo.

6.13.1.7 Reacción entre bencil-metil éter y 4-bromofenildiazoacetato de etilo

- ❖ Cromatógrafo: Agilent 6890 con detector de ionización de llama
- ❖ Columna: HP-5 (30 m x 0,32 mm x 0,25 µm)
- ❖ Programa de temperatura: 50°C (3 min); 5°C/min hasta 70°C (0 min); 15°C/min hasta 200°C (10 min); 30°C hasta 250°C (5 min)
- ❖ Tiempo de retención de los productos de inserción:
 - 17,8 minutos productos con la configuración *unlike*
 - 18,3 minutos productos con la configuración *like*

Se procedió a preparar una recta de calibrado utilizando una serie de disoluciones con diferente relación entre producto y patrón interno:

$$\frac{\text{masa productos}}{\text{masa decano}} = 2,9878 \frac{\Sigma \text{área productos}}{\text{área decano}} \quad (r^2 = 0,9855)$$

De esta ecuación se puede obtener fácilmente la expresión del rendimiento:

$$\%Rdto = 1,169 \frac{\text{mmol decano} \cdot (\text{área productos like} + \text{área productos unlike})}{\text{mmol de diazocompuesto} \cdot \text{área de decano}} \cdot 100$$

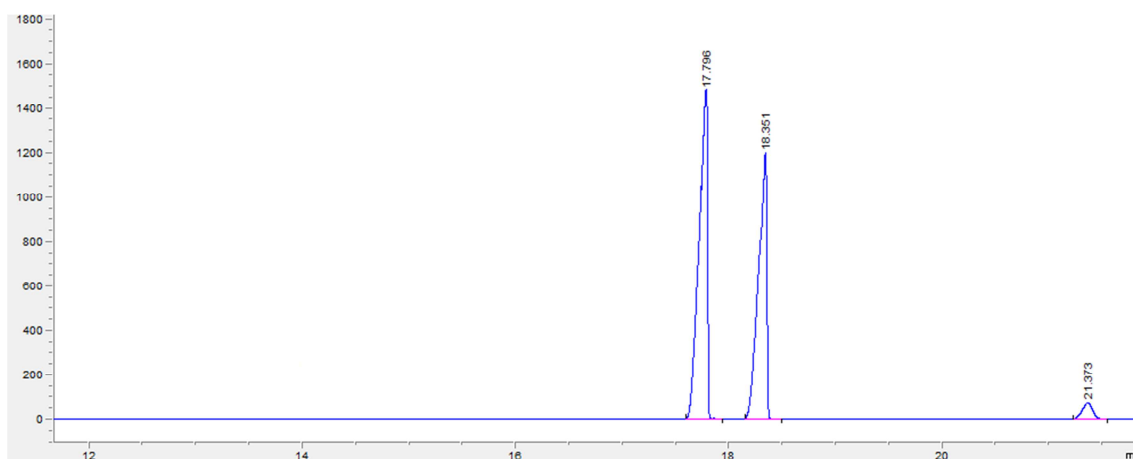


Figura 40. Cromatograma de gases de la reacción de inserción C-H entre bencil-metil éter y 4-bromofenildiazoacetato de etilo.

6.13.1.8 Reacción entre 1,3-dihidroisobenzofurano y diazoacetato de etilo

- ❖ Cromatógrafo: HP 5890 Serie II
- ❖ Columna: SPB®-5 (5,5% fenilsilicona)
- ❖ Programa de temperaturas: 70°C (3 min); 15°C/min hasta 200°C (5 min); 30°C hasta 250°C (10 min)
- ❖ Tiempo de retención de los productos de inserción:
 - 12,0 minutos

Se procedió a preparar una recta de calibrado utilizando una serie de disoluciones con diferente relación entre producto y patrón interno:

$$\frac{\text{masa productos}}{\text{masa decano}} = 2,3348 \frac{\Sigma \text{área productos}}{\text{área decano}} \quad (r^2 = 0,9968)$$

De esta ecuación se puede obtener fácilmente la expresión del rendimiento:

$$\%Rdto = 1,671 \frac{\text{mmol decano} \cdot (\text{área productos})}{\text{mmol de diazocompuesto} \cdot \text{área de decano}} \cdot 100$$

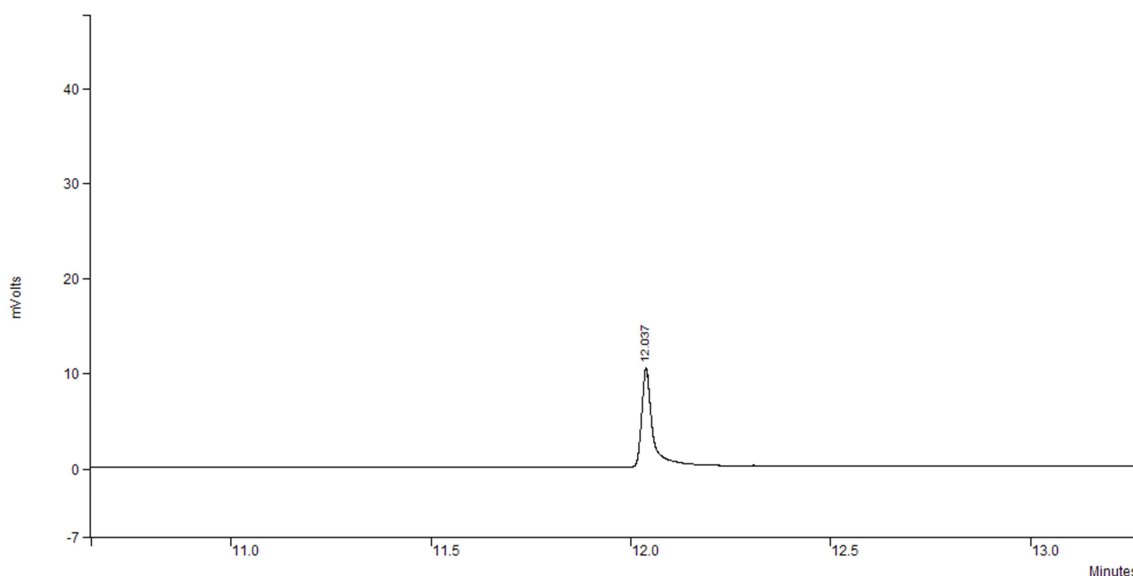


Figura 41. Cromatograma de gases de la reacción de inserción C-H entre 1,3-dihidroisobenzofurano y diazoacetato de etilo.

6.13.2 Determinación de excesos enantioméricos

La determinación de los excesos enantioméricos se llevó a cabo utilizando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). El equipo que se ha utilizado es el siguiente:

- ❖ Cromatógrafo: Waters 2690 con detector de fotodiodos 2996.
- ❖ Longitud de onda del análisis: 210 nm

La determinación de los resultados se ha llevado a cabo aprovechando que todos los productos presentan absorbancia en el ultravioleta. Ha sido necesario optimizar las condiciones de separación para cada una de las reacciones. A continuación se va a presentar un cromatograma de cada reacción y se mostrarán las condiciones que se han utilizado en cada caso.

Los tiempos de elución de elución se ven influenciados por diferentes parámetros desde la temperatura a la presencia de trazas de alguno de los reactivos. Esto lleva consigo que en algunos casos puedan variar varios minutos el tiempo de elución, pero en ningún caso se ha observado que se altere el orden de aparición de los mismos.

6.13.2.1 Reacción entre THF y 4-bromofenildiazoacetato de etilo

- ❖ Columna: Chiralcel IC 0,46 cm x 25 cm.
- ❖ Flujo: 1 mL/min.
- ❖ Composición: Hexano 99,5 – Isopropanol 0,5.
- ❖ Tiempos de elución de los productos:
 - 24,1 min. (2*R*, α *S*)-4-bromo-fenil(tetrahidrofuran-2-il)acetato de etilo
 - 37,7 min. (2*S*, α *R*)-4-bromo-fenil(tetrahidrofuran-2-il)acetato de etilo
 - 43,2 y 45,8 minutos productos con la configuración *like*

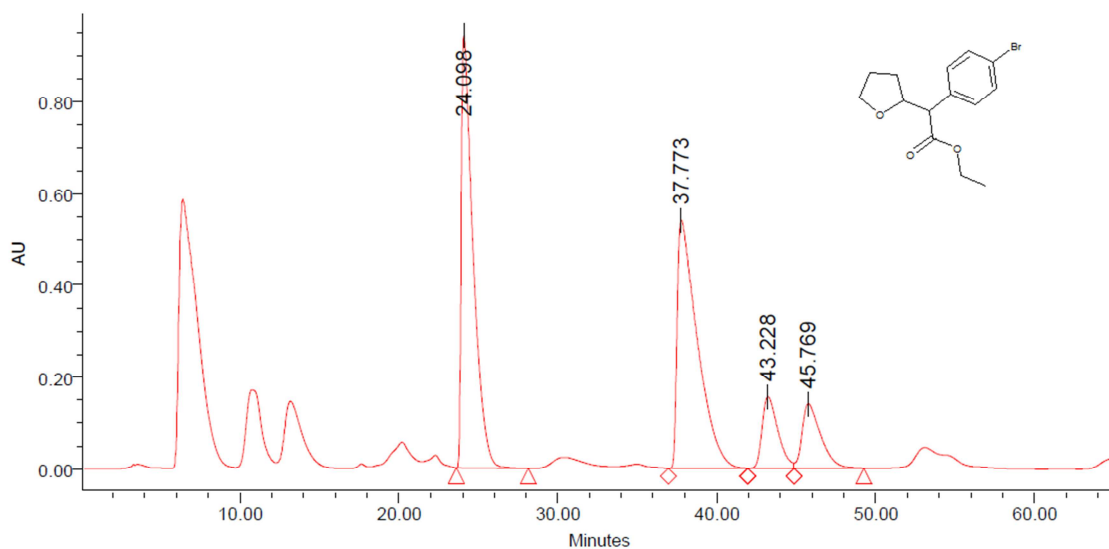


Figura 43. Cromatograma de HPLC de la reacción de inserción C-H entre THF y 4-bromofenildiazoacetato de etilo.

6.13.2.2 Reacción entre etilbenceno y fenildiazoacetato de metilo

- ❖ Columna: Chiralcel AD-H 0,46 cm x 25 cm.
- ❖ Flujo: 1 mL/min.
- ❖ Composición: Hexano 99,6 – Isopropanol 0,4.
- ❖ Tiempos de elución de los productos:
 - 7,8 y 8,4 minutos para los productos con la configuración *like*
 - 11,9 y 12,7 minutos para los productos con la configuración *unlike*

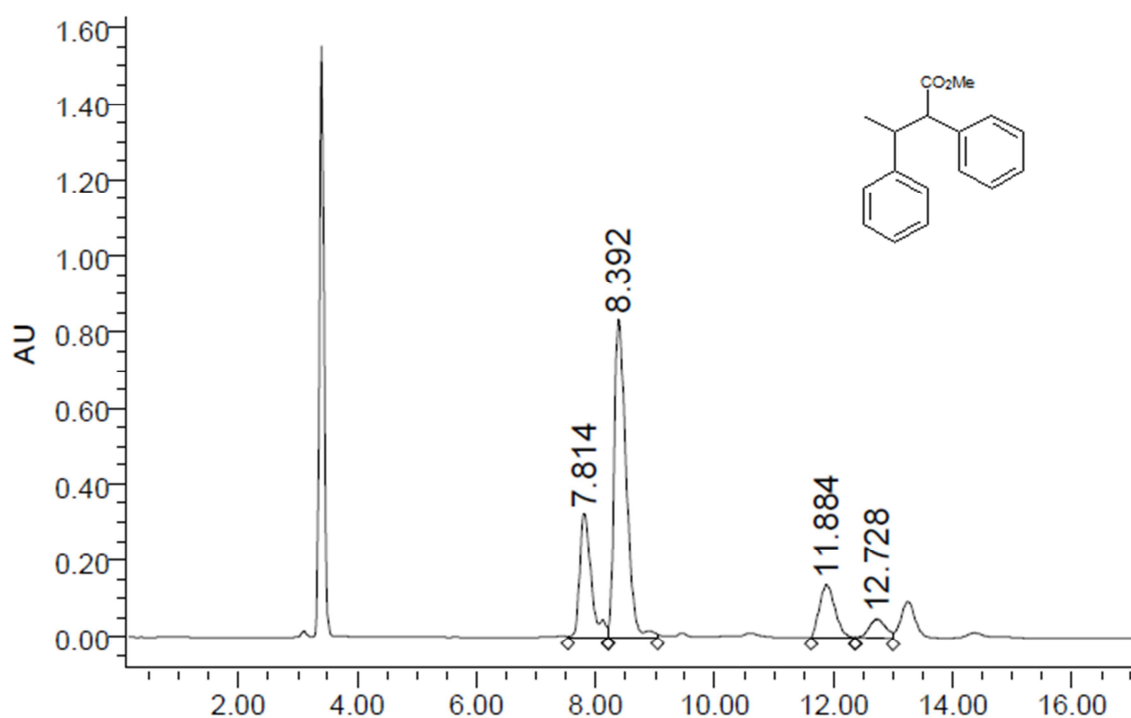


Figura 44. Cromatograma de HPLC de la reacción de inserción C-H entre etilbenceno y fenildiazoacetato de metilo.

6.13.2.3 Reacción entre cumeno y fenildiazoacetato de metilo

- ❖ Columna: Chiralcel OD 0,46 cm x 25 cm.
- ❖ Flujo: 0,8 mL/min.
- ❖ Composición: Hexano 99 – Isopropanol 1.
- ❖ Tiempos de elución de los productos:
 - 6,4 y 9,2 minutos

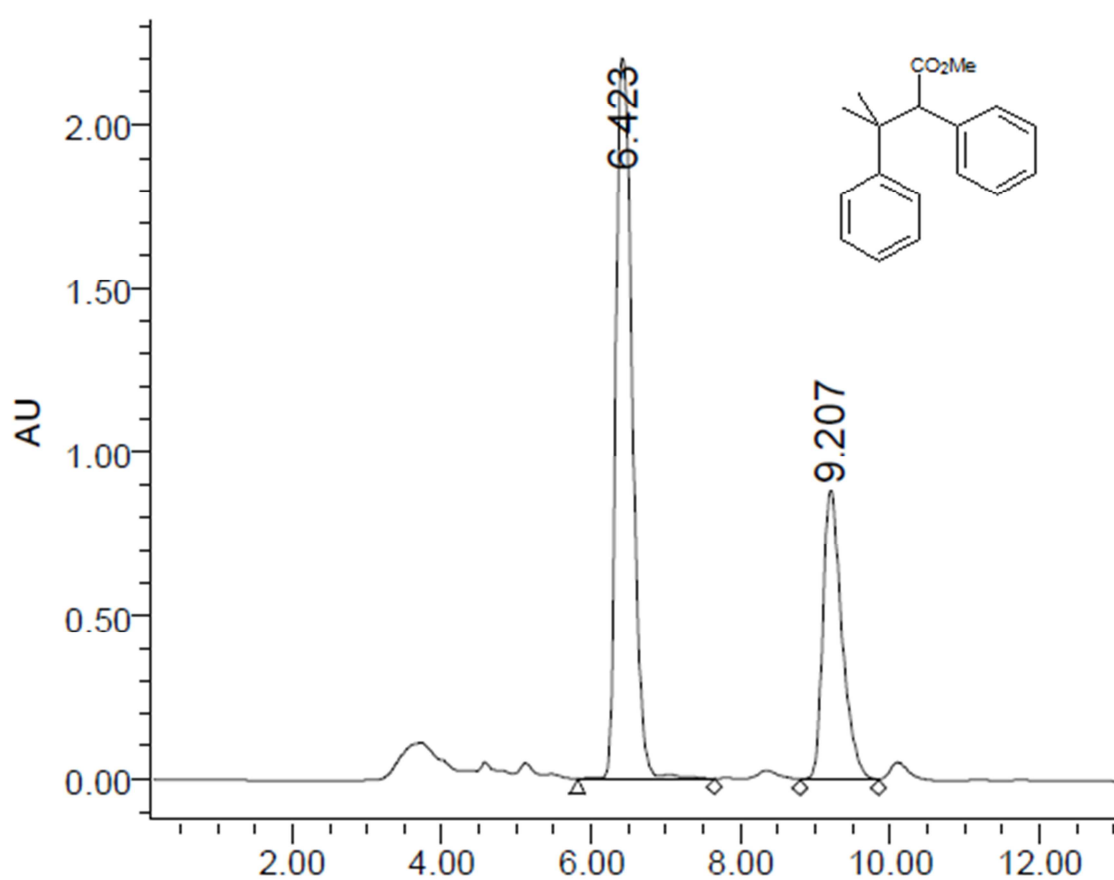


Figura 45. Cromatograma de HPLC de la reacción de inserción C-H entre cumeno y fenildiazoacetato de metilo.

6.13.2.4 Reacción entre 4-isopropilanisol y 4-bromofenildiazoacetato de etilo

- ❖ Columna: Chiralcel OD 0,46 cm x 25 cm.
- ❖ Flujo: 0,8 mL/min.
- ❖ Composición: Hexano 99 – Isopropanol 1.
- ❖ Tiempos de elución de los productos:
 - 7,4 y 9,3 minutos

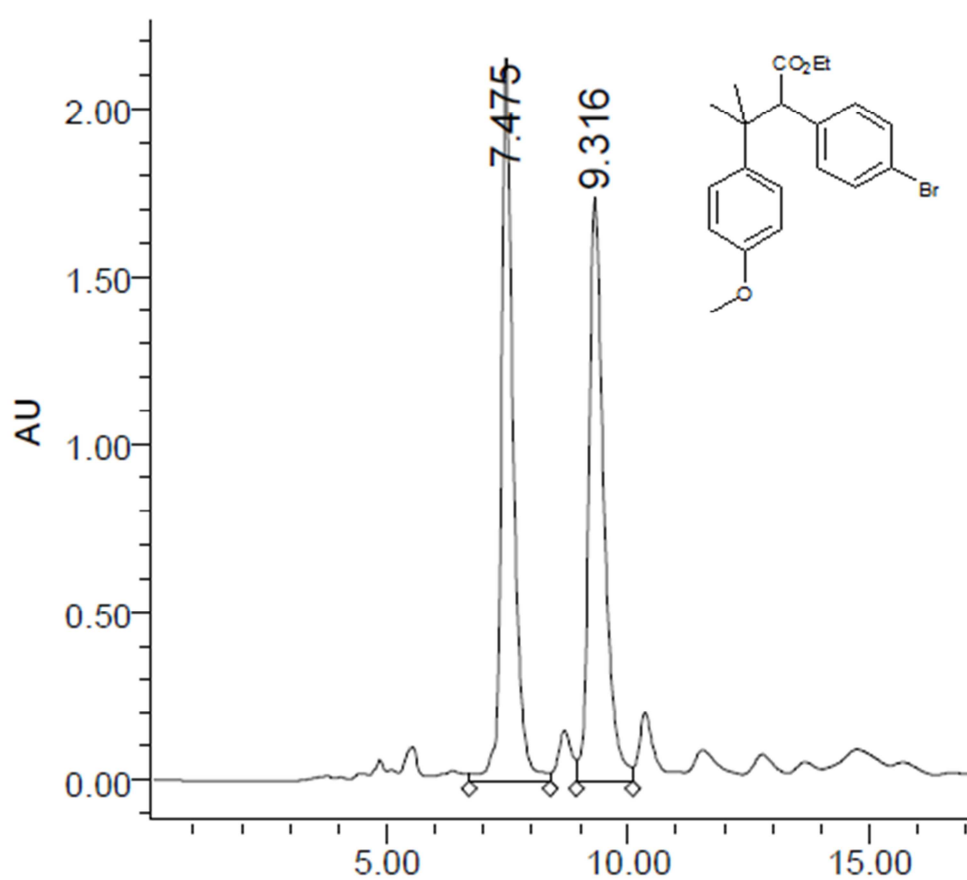


Figura 46. Cromatograma de HPLC de la reacción de inserción C-H entre 4-isopropilanisol y 4-bromofenildiazoacetato de etilo.

6.13.2.5 Reacción entre 1,3-dihidroisobenzofurano y fenildiazoacetato de metilo

- ❖ Columna: Chiralcel IC 0,46 cm x 25 cm.
- ❖ Flujo: 1 mL/min.
- ❖ Composición: Hexano 95 – Isopropanol 5.
- ❖ Tiempos de elución de los productos:
 - 15,8 y 18,7 minutos para los productos con la configuración *like*
 - 17,3 y 22,1 minutos para los productos con la configuración *unlike*

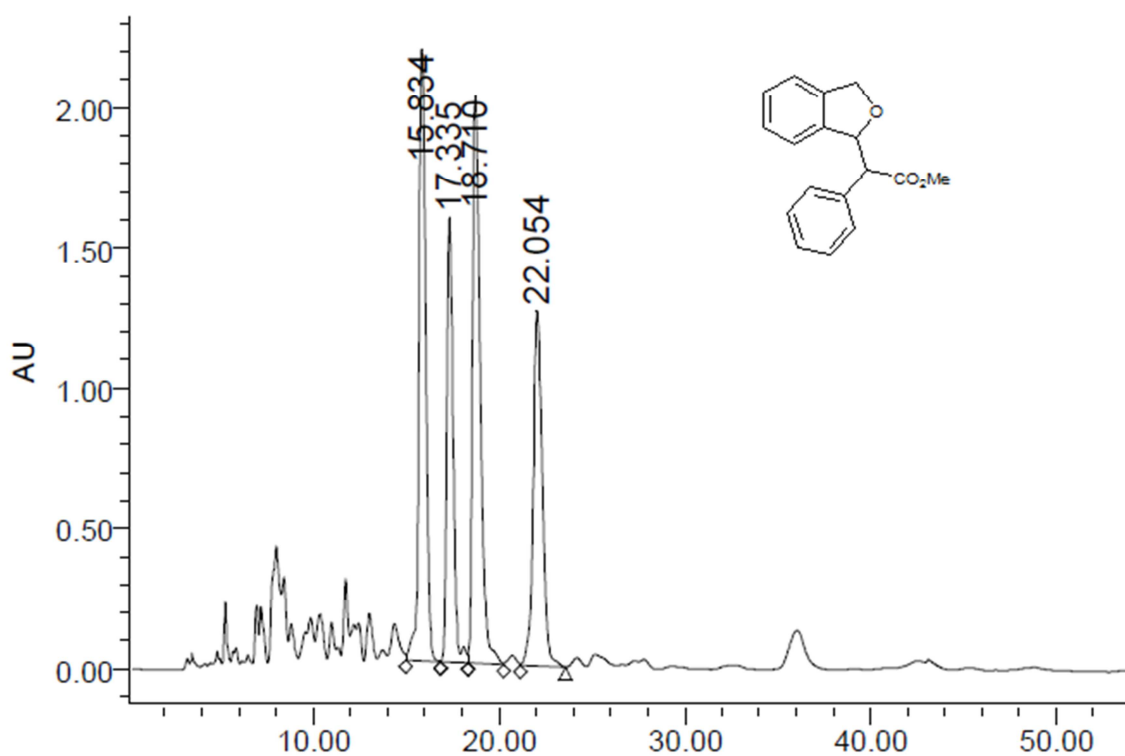


Figura 47. Cromatograma de HPLC de la reacción de inserción C-H entre 1,3-dihidroisobenzofurano y fenildiazoacetato de metilo.

6.13.2.6 Reacción entre 1,3-dihidroisobenzofurano y 4-bromofenildiazoacetato de etilo

- ❖ Columna: Chiralcel IC 0,46 cm x 25 cm.
- ❖ Flujo: 0,8 mL/min.
- ❖ Composición: Hexano 99,5 – Isopropanol 0,5.
- ❖ Tiempos de elución de los productos:
 - 25,3 y 29,8 minutos para los productos con la configuración *like*
 - 27,7 y 33,2 minutos para los productos con la configuración *unlike*

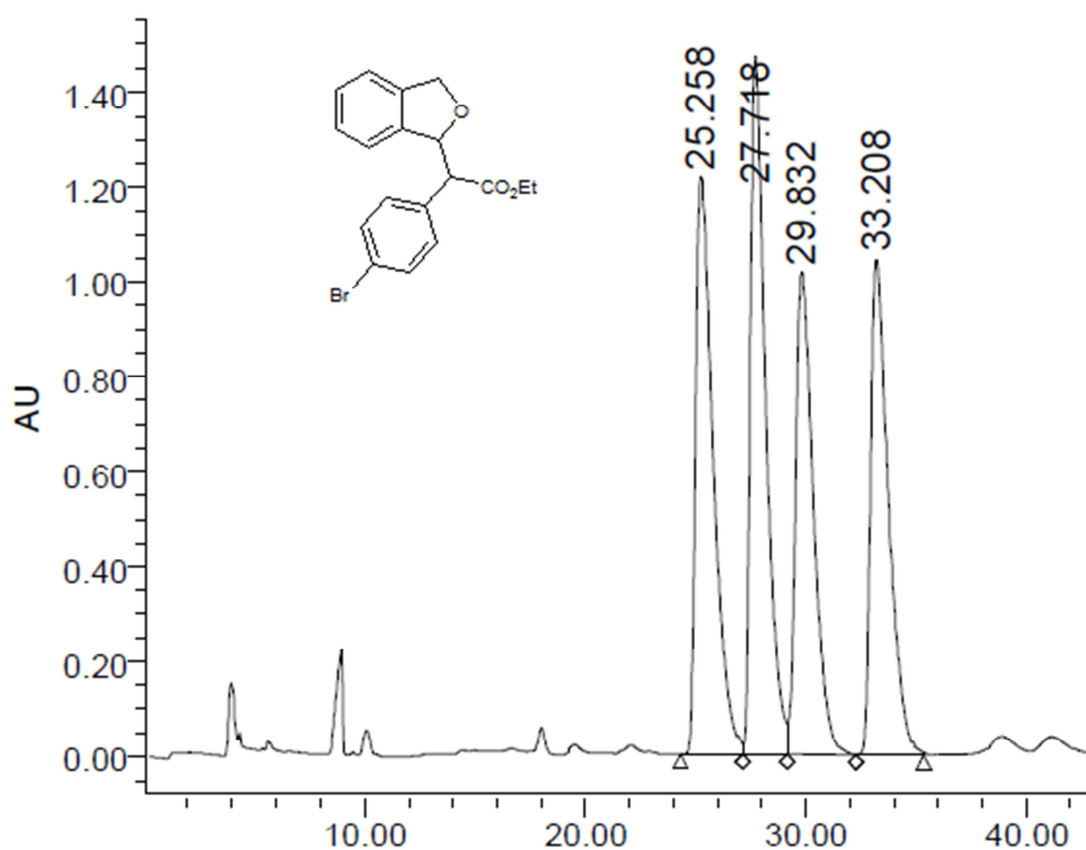


Figura 48. Cromatograma de HPLC de la reacción de inserción C-H entre 1,3-dihidroisobenzofurano y 4-bromofenildiazoacetato de etilo.

6.13.2.7 Reacción entre bencil-metil éter y 4-bromofenildiazoacetato de etilo

- ❖ Columna: Chiralcel IA 0,46 cm x 25 cm.
- ❖ Flujo: 1 mL/min.
- ❖ Composición: Hexano 99,5 – Isopropanol 0,5 durante 20 minutos; gradiente de polaridad hasta alcanzar Hexano 98 – Isopropanol 2, en el minuto 40.
- ❖ Tiempos de elución de los productos:
 - 8,2 y 14,1 minutos para los productos con la configuración *like*
 - 11,6 y 36,9 minutos para los productos con la configuración *unlike*

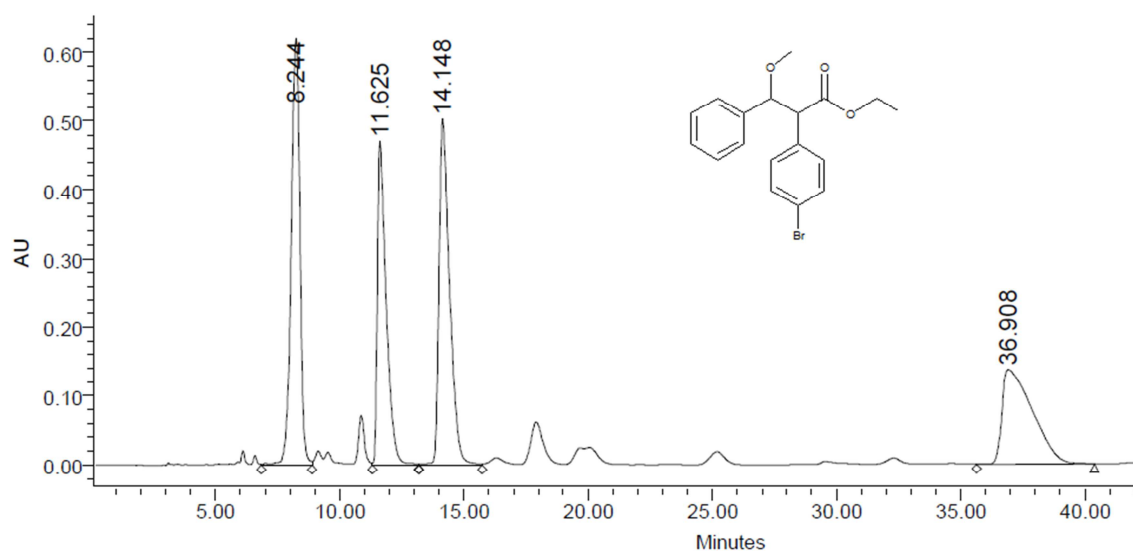


Figura 49. Cromatograma de HPLC de la reacción de inserción C-H entre bencil-metil éter y 4-bromofenildiazoacetato de etilo.

6.13.2.8 Reacción entre 1,3-dihidroisobenzofurano y diazoacetato de etilo

- ❖ Columna: Chiralcel OD 0,46 cm x 25 cm.
- ❖ Flujo: 1 mL/min.
- ❖ Composición: Hexano 95 – Isopropanol 5.
- ❖ Tiempos de elución de los productos:
 - 17,4 y 19,8 minutos

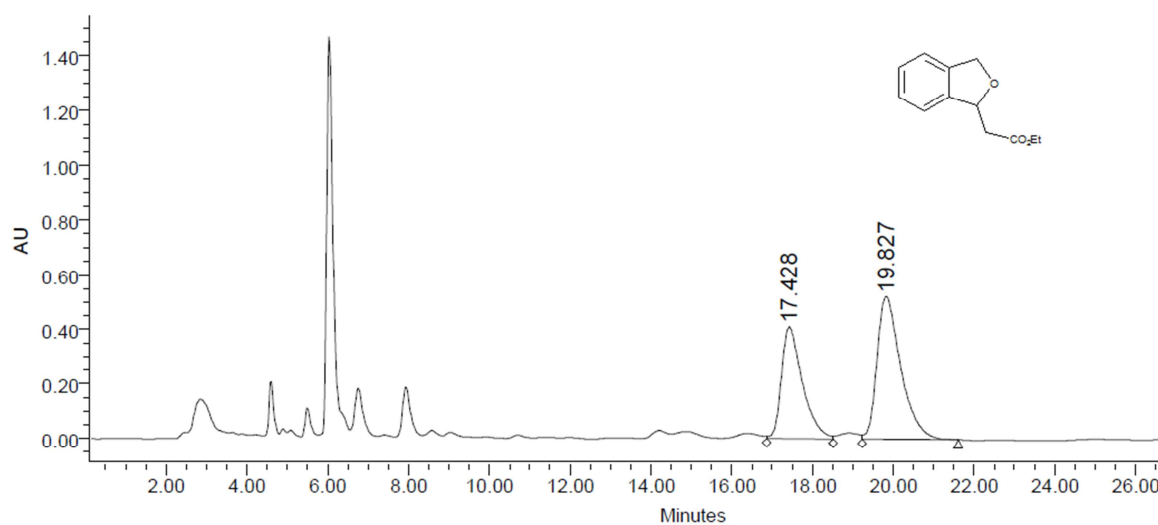


Figura 50. Cromatograma de HPLC de la reacción de inserción C-H entre 1,3-dihidroisobenzofurano y 4-bromofenildiazoacetato de etilo.

CONCLUSIONES GENERALES

- El uso de aniones quirales junto a complejos bis(oxazolina)-cobre produce un importante incremento de la enantioselectividad en la reacción de inserción C-H en THF. La existencia de este efecto depende de la naturaleza tanto del anión como del ligando quiral y no es debida a la chiralidad del anión sino a otras propiedades como pueden ser el tamaño y/o anillos aromáticos (π -stacking).
- Los complejos inmovilizados de tipo bis(oxazolina)-cobre son capaces de llevar a cabo la reacción de inserción C-H en enlaces secundarios y terciarios que se encuentran en posiciones bencílicas. La mejor reactividad de los enlaces terciarios contrasta con los resultados obtenidos con rodio, y hace a estos catalizadores heterogéneos de cobre ser competitivos con estos sustratos. La presencia de un grupo donador de densidad electrónica en posición *para* del sustrato, así como el uso de *p*-bromofenildiazoacetato, mejora los resultados permitiendo llevar a cabo la reacción en condiciones diluidas.
- Se han alcanzado muy buenos resultados con catalizadores de cobre en la reacción entre 1,3-dihidroisobenzofurano y 4-bromofenildiazoacetato de etilo, con rendimientos alrededor del 90%, más de un 90% de isómeros *unlike* y hasta un 85% ee en los productos mayoritarios. La alta quimioselectividad del proceso permite también la recuperación del catalizador de manera eficiente.
- Los resultados con bencil metil éter no son tan buenos, demostrando que cuando el enlace C-H pertenece a una estructura cíclica su reactividad aumenta y las selectividades son mejores.
- La reacción entre 1,3-dihidroisobenzofurano y diazoacetato de etilo lleva a resultados modestos pero significativos cuando se utilizan catalizadores heterogéneos de cobre, siendo el primer ejemplo de reacción de inserción C-H enantioselectiva utilizando diazoacetato de etilo como precursor del carbeno.

BIBLIOGRAFÍA

1. a) Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2861; b) Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 704.
2. a) Arndsten, B. A.; Bergman, R. G.; Mobley, T. A.; Peterson, T. H. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 154; b) Arndsten, B. A.; Bergman, R. G. *Science* **1995**, 270, 1970; c) Waltz, K. M.; Hartwig, J. F. *Science* **1997**, 277, 211.
3. a) Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 98; b) Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 158; c) Schrock, R. R. *Top Organomet. Chem.* **1998**, 1, 1.
4. a) Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 580; b) Dötz, K. H.; Fischer, E. O.; Hofmann, P.; Kreissel, F. R.; Schubert, U.; Weiss, K. *Transition Metal Carbene Complexes*, Ed. Verlag Chemie, Weinheim, 1983.
5. *Comprehensive Asymmetric Catalysis* Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds. Springer-Verlag: Berlin, 1999;
6. Desimoni, G.; Faita, G.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2011**, 111, PR284.
7. García, J. I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J. A.; Pires, E.; Villalba, I. *J. Catal.* **2008**, 258, 378.
8. Pfaltz, A. Cyclopropanation and C-H insertion with Cu. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis* Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds. Springer-Verlag: Berlin, 1999; Vol. 2, pp 513-538.
9. Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; Roldán, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 731.
10. Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 624.
11. Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 360.
12. Fraile, J. M.; García, J. I.; Herrerías, C. I.; Mayoral, J. A.; Pires, E. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 695.
13. Fraile, J. M.; López-Ram-de-Viu, P.; Mayoral, J. A.; Roldán, M.; Santafé-Valero, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 6075.
14. a) J. K. Harper, A. M. Arif, E. J. Ford, G. A. Strobel, J. A. Porco Jr., D. P. Tomer, K. L. O'Neill, E. M. Heider, D. M. Grant, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 2471; b) P. Pahari, B. Senapati, D. Mal, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 5109; c) Bellur, E.; Langer, P. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10013; d) J. J. Beck, S.-C. Chou, *J. Nat. Prod.*, **2007**, 70, 891; e) Y.-J. Kwon, M.-J. Sohn, C.-J. Kim, H. Koshino, W.-G. Kim, *J. Nat. Prod.*, **2012**, 75, 271.
15. Maas, G. *Top. Curr. Chem.* **1987**, 137, 76.
16. a) Padwa, A.; Austin, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1797; b) Davies, H. M. L. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 9, 2459.

17. a) Timmons, D. J.; Doyle, M. P. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *47*, 617; b) Doyle, M. P.; Ren, T. *Prog. Inorg. Chem.* **2001**, *49*, 113.
18. a) McCarthy, N.; McKervey, M. A.; Ye, T.; McCann, M.; Murphy, E.; Doyle, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5983; b) Pirrung, M. C.; Zhang, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5987.
19. Estevan, F.; Herbst, K.; Lahuerta, P.; Barberis, M.; Perez-Prieto, J. *Organometallics* **2001**, *20*, 950.
20. a) Doyle, M. P. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919; b) Padwa, A.; Krumpke, K. E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5385; c) Ye, T.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091.
21. a) Anada, M.; Mita, O.; Watanabe, H.; Kitagaki, S.; Hashimoto, S. *Synlett* **1999**, *9*, 1775; b) Doyle, M. P.; Hu, W. *Chirality*, **2002**, *14*, 169.
22. Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A. J.; Teyssié, P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 688.
23. Davies, H. M. L.; Hansen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9075.
24. Davies, H. M. L.; Hodges, L. M.; Matasi, J. J.; Hansen, T.; Stafford, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4417.
25. Davies, H. M. L.; Hansen, T. Churchill, M. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3063.
26. Davies, H. M. L.; Yang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1133.
27. a) Davies, H. M. L.; Hansen, T.; Hoper, D. W.; Panaro, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6509; b) Davies, H. M. L.; Venkataramani, C.; Hansen, T.; Hoper, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6462.
28. Davies, H. M. L.; Venkataramani, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *42*, 2197.
29. a) Davies, H. M. L.; Ren, P.; Jin, Q. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3587; b) Davies, H. M. L.; Nikolai, J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4176.
30. Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. G.; Hansen, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 383.
31. Davies, H. M. L.; Ren, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2070.
32. Davies, H. M. L.; Jin, Q.; Ren, P.; Kovalevsky, A. Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4165.
33. Davies, H. M. L.; Jin, Q. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 941.
34. Nadeau, E.; Li, Z.; Morton, D.; Davies, H. M. L. *Synlett* **2009**, *19*, 151.
35. Nadeau, E.; Ventura, D. L.; Brekan, J. A.; Davies, H. M. L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1927.
36. Davies, H. M. L.; Coleman, M. G.; Ventura, D. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4971.
37. a) Ventura, D. L.; Li, Z.; Coleman, M. G.; Davies, H. M. L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3052; b) Nadeau, E.; Ventura, D. L.; Brekan, J. A.; Davies, H. M. L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1927.

38. McMills, M. C.; Humes, R. J.; Pavlyuk, O.M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 849.
39. Thu, H.-Y.; Tong, G. S.-M.; Huang, J.-S.; Chan, S. L.-F.; Deng, Q.-H.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9747.
40. DeAngelis, A.; Shurtleff, V. W.; Dmitrenko, O.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1650.
41. Lian, Y.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 440.
42. Lian, Y.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2010**, 12, 924.
43. Lian, Y.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1934.
44. Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6577.
45. Buck, R. T.; Doyle, M. P.; Drysdale, M. J.; Ferris, L.; Forbes, D. C.; Haigh, D.; Moody, C. J.; Pearson, N. D.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7631.
46. Davies, H. M. L.; Hansen, T.; Rutberg, J.; Bruzinski, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1741.
47. Ge, M.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2319.
48. Bulugahapitiya, P.; Landais, Y.; Parra-Rapado, L.; Planchenault, D.; Weber, V. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1630.
49. Saito, H.; Iwai, R.; Uchiyama, T.; Miyake, M.; Miyairi, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, 58, 872.
50. Saito, H.; Uchiyama, T.; Miyake, M.; Anada, M.; Hashimoto, S.; Takabatake, T.; Miyairi, S. *Heterocycles* **2010**, 81, 1149.
51. Xu, B.; Zhu, S.-F.; Xie, X.-L.; Shen, J.-J.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11483.
52. a) Trindade, A. F.; Coelho, J. A. S.; Afonso, C. A. M.; Veiros, L. F.; Gois, P. M. P. *ACS Catal.* **2012**, 2, 370; b) Candeias, N. R.; Afonso, C. A. M.; Gois, P. M. P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 3357.
53. Bergbreiter, D. E.; Morvant, M.; Chen, B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2731.
54. Doyle, M. P.; Eismont, M. Y.; Bergbreiter, D. E.; Gray, H. N. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6103.
55. Doyle, M. P.; Yan, M.; Gau, H. M.; Blossey, E.C. *Org. Lett.* **2003**, 5, 561.
56. Hashimoto, S.; Takeda, K.; Oochara, T.; Anada, M.; Nambu, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6979.
57. Davies, H. M. L.; Walji, A. M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 479.
58. Davies, H. M. L.; Walji, A. M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2941.
59. Biffis, A.; Zecca, M.; Basato, M. *Green Chem.* **2003**, 5, 170.
60. Biffis, A.; Braga, M.; Cadamuro, S.; Tubaro, C.; Basato, M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1841.
61. Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617, 110.

62. Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Perez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 896.
63. a) Caballero, A.; Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1446; b) Caballero, A.; Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2003**, *22*, 4145.
64. Morilla, M. E.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2004**, *23*, 293.
65. Fuentes, M. A.; Álvarez, E.; Caballero, A.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2012**, *31*, 959.
66. Reger, D. L.; Collins, J. E.; Rheingold, A. L.; Liable-Sands, L. M. *Organometallics* **1996**, *15*, 2029.
67. Rodríguez, P.; Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 557.
68. Rodríguez, P.; Álvarez, E.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2007**, *26*, 6661.
69. Pérez, J.; Morales, D.; García-Escudero, L. A.; Martínez-García, H.; Miguel, D.; Bernad, P. *Dalton Trans.* **2009**, 375.
70. Iglesias, M. J.; Nicasio, M. C.; Caballero, A.; Pérez, P. J. *Dalton Transactions* **2013**, *42*, 1191.
71. Morrilla, M. E.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Chem. Commun.* **2002**, 2998.
72. Morrilla, M. E.; Molina, M. J.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2003**, *22*, 2918.
73. a) Lim, H.-J.; Sulikowski, G. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2326; b) Doyle, M. P.; Kalinin, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1371; c) Doyle, M. P.; Hu, W. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8839; d) Doyle, M. P.; Phillips, I. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3155; e) Flynn, C. J.; Elcoate, C. J.; Lawrence, S. E.; Maguire, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1184; f) Slattery, C. N.; Maguire, A. R. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 667.
74. Fraile, J. M.; García, J. I.; Herrerías, C. I.; Mayoral, J. A.; Harmer, M. A. *J. Catal.* **2004**, *221*, 532.
75. Fraile, J. M.; García, J. I.; Herrerías, C. I.; Mayoral, J. A.; Pires, E.; Salvatella, L. *Catal. Today* **2009**, *140*, 44.
76. Maier, T. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4594.
77. Chen, C.; Zhu, S.-F.; Liu, B.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12616.

78. Zhu, S.-F.; Chen, C.; Cai, Y.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 932.
79. Zhu, S.-F.; Song, X.-G.; Li, Y.; Cai, Y.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16374.
80. Zhu, S.-F.; Chen, W.-Q.; Zhang, Q.-Q.; Mao, H.-Z.; Zhou, Q.-L. *Synlett* **2011**, *7*, 919.
81. Osako, T.; Panichakul, D.; Uozumi, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 194.
82. Liang, Y.; Zhou, H.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17783.
83. Lee, E. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12066.
84. Liu, B.; Zhu, S.-F.; Zhang, W.; Chen, C.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5834.
85. Bachmann, S.; Fielenbach, D.; Jorgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3044.
86. Zhu, S.-F.; Xu, B.; Wang, G.-P.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 436.
87. Hou, Z.; Wang, J.; He, P.; Wang, J.; Qin, B.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4763.
88. Zhang, Y.-Z.; Zhu, S.-F.; Cai, Y.; Mao, H.-X.; Zhou, Q.-L. *Chem. Commun.* **2009**, 5362.
89. Zhang, Y.-Z.; Zhu, S.-F.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8496.
90. Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379.
91. Urbano, J.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2005**, *24*, 1528.
92. Burgess, K.; Lim, H.-J.; Porte, A. M.; Sulikowski, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 220.
93. Dias, H. V. R.; Browning, R. G.; Richey, S. A.; Lovely, C. J. *Organometallics* **2004**, *23*, 1200.
94. Dias, H. V. R.; Browning, R. G.; Richey, S. A.; Lovely, C. J. *Organometallics* **2005**, *24*, 5784.
95. Frutos, M. R.; Belderrain, T. R.; de Frémont, P.; Scott, N. M.; Nolan, S. P.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5284.
96. Frutos, M. R.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Nolan, S. P.; Kaur, H.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10846.
97. Frutos, M. R.; de Frémont, P.; Nolan, S. P.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2006**, *25*, 2237.
98. Rivilla, I.; Gómez-Emeterio, P.; Frutos, M. R.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2011**, *30*, 2855.

99. Caballero, A.; Despagne-Ayoub, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Díaz-Rodríguez, A.; González-Núñez, M. E.; Mello, R.; Muñoz, B. K.; Ojo, W-S.; Asensio, G.; Etienne, M.; Pérez, P. J. et al *Science* **2011**, 332, 835.
100. Iglesias, M. J.; Nicasio, M. C.; Caballero, A.; Pérez, P. J. *Dalton Transactions* **2013**, 42, 1191.
101. Suematsu, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14218.
102. Krishna, P. R.; Prapurna, Y. L.; Alivelu, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3460.
103. a) Li, Y.; Huang, J.-S.; Zhou, Z.-Y.; Che, C.-M.; You, X.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13185; b) Mbuvi, H. M.; Woo, K. L. *Organometallics* **2008**, 27, 637.
104. Cai, Y.; Zhu, S.-F.; Wang, G.-P.; Zhou, Q.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2939.
105. Zhu, S.-F.; Cai, Y.; Mao, H.-X.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Nature Chem.* **2010**, 2, 546.
106. Arai, S.; Nakayama, K.; Ishida, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4215.
107. Carter, C.; Fletcher, S.; Nelson, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14, 1995.
108. Starmans, W. A. J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1998**, 54, 629.
109. M. Roldán, Catalizadores quirales inmovilizados en reacciones enantioselectivas de carbenos: ciclopropanación de olefinas e inserción C-H. Tesis Doctoral, Universidad de Zaragoza, 2010.
110. Davies, H. M. L.; Ren, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3149.
111. Cornejo, A.; Fraile, J. M.; García, J. I.; Gil, M. J.; Martínez-Merino, V.; Mayoral, J. A.; Pires, E.; Villalba, I. *Synlett* **2005**, 15, 2321.
112. I. Villalba, Efectos de confinamiento del soporte en reacciones de ciclopropanación asimétrica. Diseño, síntesis y aplicación de ligandos bisoxazolina C1-simétricos. Tesis Doctoral, Universidad de Zaragoza, 2010.
113. Treskow, M.; Neudorfl, J.; Giernoth, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3693.
114. Fernández, A. I.; Fraile, J. M.; García, J. I.; Herrerías, C. I.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. *Catal. Commun.* **2001**, 2, 165.
115. a) Llewellyn, D. B.; Adamson, D.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4165; b) Llewellyn, D. B.; Arndtsen, B. A. *Organometallics* **2004**, 23, 2838; c) Llewellyn, D. B.; Arndtsen, B. A. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, 16, 1789.
116. G. Jiménez-Osés, E. Vispe, M. Roldán, S. Rodríguez-Rodríguez, P. López-Ram-de-Viu, L. Salvatella, J. A. Mayoral, J. M. Fraile, *J. Org. Chem.* **2013**, en prensa. DOI: 10.1021/jo400415b.
117. Trost, B. M.; Whitman, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7421.
118. Spassov, S. L. *Tetrahedron* **1969**, 25, 3631.

119. Fraile, J. M.; García, J. I.; Herrerías, C. I.; Mayoral, J. A.; Reiser, O.; Socuéllamos, A.; Werner, H. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2997.
120. S. Rodríguez, Estudio teórico de reacciones catalizadas por complejos de cobre y plata. Tesis Doctoral, Universidad de Zaragoza, 2009.
121. Davies, H. M. L.; Hedley, S. J.; Bohall, B. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10737.

ANEXO:

RESUMEN EN INGLÉS

1. INTRODUCTION

The demand for more efficient ways to construct complex chemical structures from simple and readily available precursors continues unabated. A very attractive way to meet this demand would be through selective functionalization of poorly active carbon-hydrogen bonds.¹ This reaction is very challenging because it requires very reactive reagents that are sufficiently reactive to cleave the strong C-H bond but still able to be selective and controllable. Moreover it presents a lot of possibilities: It is possible to oxidize the reagent, to prepare an amine or to form a new C-C bond in a controllable way. On the other hand, they can be carried out with a total control of the chemoselectivity that will allow us to have many different groups in the molecule. Furthermore, it's possible to control the diastereoselectivity and, in case of using chiral catalysts, the enantioselectivity.

The first approach to this reaction was the oxidative addition that can be catalyzed by many metals efficiently. The main drawback of this strategy in the case of C-C bond, is the difficulty of closing the catalytic cycle and regenerate the catalysts by a reaction of reductive elimination (Figure 1).²

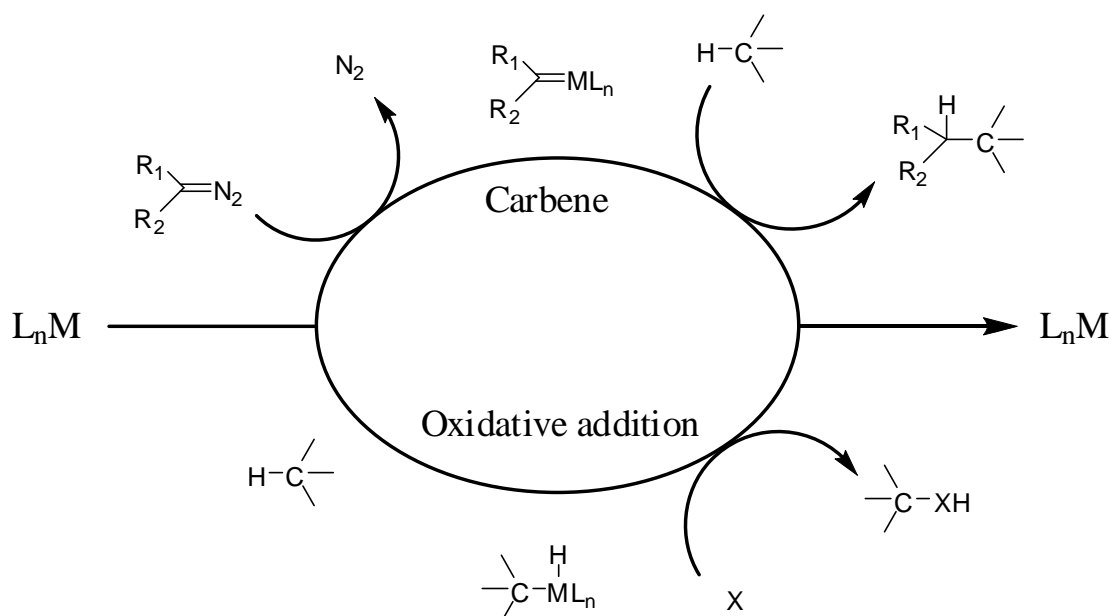


Figure 1. Comparison of the methods oxidative addition and carbene insertion in the C-H activation reaction.

As an alternative to this first approach, the C-H insertion reaction, by means of metal-carbenoid, showed promising results. The intermediate metal-carbenoid is formed from a diazocompound. In this first step, there is a release of nitrogen that helps to complete the reaction. Immediately afterwards this intermediate reacts with the substrate to achieve the product. In that way the cycle is closed and the catalyst is regenerated. Depending on the metal that have been used and the substituents, the carbene reactivity may change completely. There are two different types of carbenes: the nucleophilic carbenes, such as Schrock type,³ or the electrophilic ones, for instance, Fischer type⁴ (Figure 2).

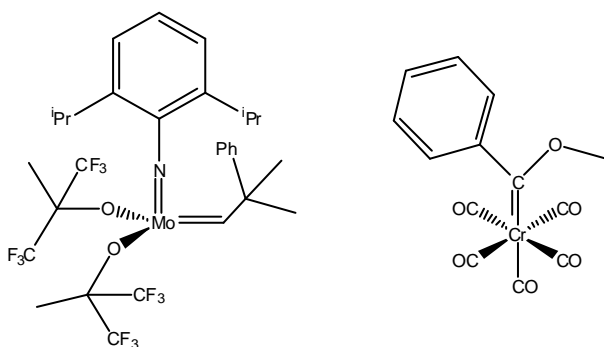


Figure 2. Examples of Schrock carbene (left) and Fischer carbene (right).

From a synthetic point of view, for the C-C bond formation the more promising carbenes are the electrophilic ones. The metal is going to play an important role in order to stabilize the carbene. That's why the best candidates are the metals with a strong σ acceptor and a poor π donating behavior. Rh, Pd, Pt or Cu are some of the most used metals in the literature.

Nevertheless, not all the diazocompounds and all the metals are able to carry out these reactions. On the one hand it's required that the carbenes are very reactive to be able to react with the substrate. On the other hand, they have to be stable enough to react in a controllable way. The substituents in the diazocompound are very important to modulate the reactivity. As it was stated before, in the C-H insertion the carbenes must be electrophilic. This electrophilic nature is going to be increased if there is an electron withdrawing group (EWG) attached to the diazocompound. However, two EWG will retire too much electronic density and will generate a carbene much more electrophilic with a huge reactivity. Due to that, it will react with almost every nucleophile and there will be a drop in the selectivity.

In order to increase the selectivity, one or two electron donating groups (EDG) can be added. That way the carbene will be stabilized, its reactivity will drop and so the side reactions. In that case, more reactive systems will be required to carry out the reaction.

It was observed that the C-H bond had to be electronically activated, otherwise the reaction didn't take place. The presence of heteroatoms or systems with π density (aromatic rings or double bonds) in α position favored the reaction. Moreover, not only the C-H bonds are able to react but also the N-H, O-H, S-H or Si-H bonds can do it, so more side reactions are added.

When enantiopure products are the objective, as in the fine chemistry industry, the asymmetric catalysis plays an important role. The reaction course, and its stereochemistry, can be controlled by using chiral ligands bound to the metal. These catalytic complexes allow obtaining a huge number of molecules in the desired configuration without using chiral auxiliars in stoichiometric ratio.

1.1 RHODIUM CATALYSTS

Rhodium catalysts have proven to be the most efficient ones for the asymmetric version of this reaction. A milestone in the development of C-H insertion reactions, both intramolecular and intermolecular, was the use of rhodium catalysts with a dimeric structure. The catalyst is formed by a dimer with two atoms of rhodium and four ligands in bridging positions (Figure 3)⁵ The easiest example is rhodium acetate ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$) and its variants with other simple carboxylic acids.

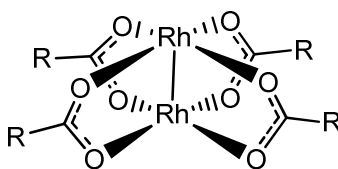


Figure 3. Basic structure of a dimeric catalyst of rhodium with four carboxylate ligands (Rh_2L_4).

Based on that structure, new modifications were done on the ligands to add them chirality. Different chiral ligands have been used, for example: carboxylate,⁶ carboxamidate,⁷ phosphate⁸ and some types of phosphines (Figure 4).⁹ Among them, rhodium-proline complexes have led to the best results. These kinds of catalysts

present a good activity and excellent enantioselectivities. Nevertheless, the fact of being homogeneous and the high price of the metal difficult their use in an industrial way.

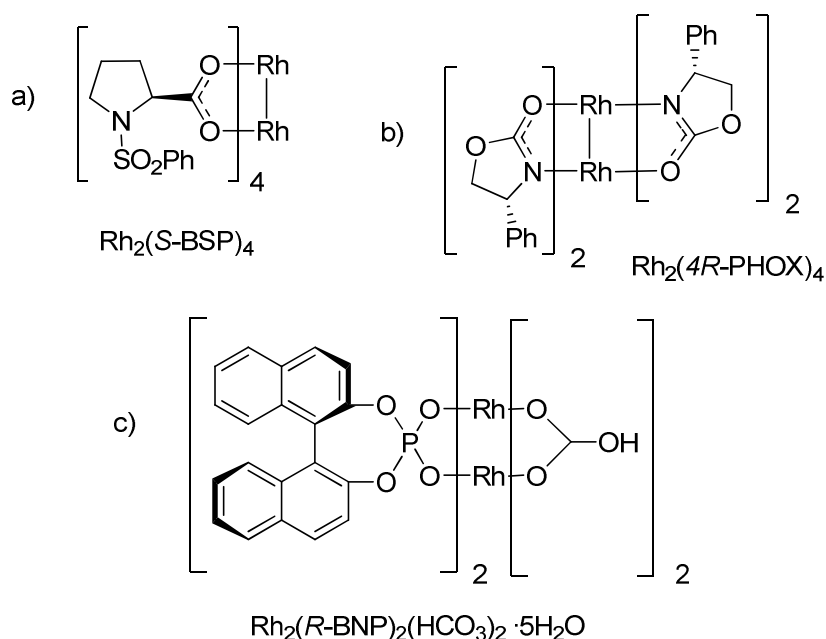
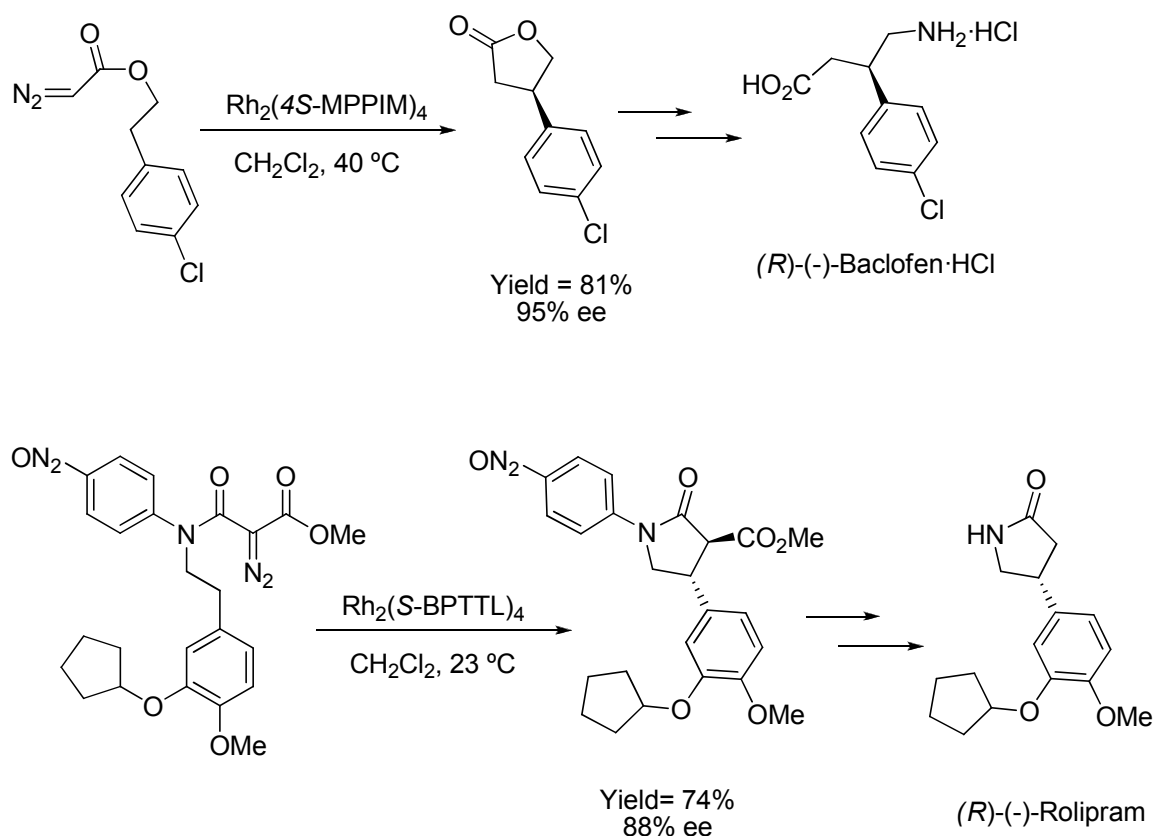


Figure 4. Examples of rhodium catalysts: a) carboxylate type, b) carboxamidate type and c) phosphate type.

Due to the presence of side reactions and that different C-H bonds can react, the first insertion reactions with synthetic interest were intramolecular.¹⁰ They have been studied during the last decades achieving excellent results in regioselectivity, diastereoselectivity and enantioselectivity. The spatial proximity of the carbene and the C-H bond in this kind of reaction, makes them a very good synthetic method to create complex cyclic structures. Although 5-membered rings are preferred in the cyclization, cycles of different sizes can be obtained depending on the substrate. The intramolecular C-H insertion reactions have been used in the synthesis of some pharmaceuticals, becoming the key point of the process in many cases (Scheme 1).¹¹

One of the first interesting synthetic results in an intermolecular reactions was the reaction between cyclohexane and ethyl diazoacetate, where a high yield (90%) was obtained when the diazocompound was slowly added.¹² There are few examples where the diazocompound has an hydrogen atom directly attached to the diazo group and the asymmetric version of the reaction hasn't been achieved yet.

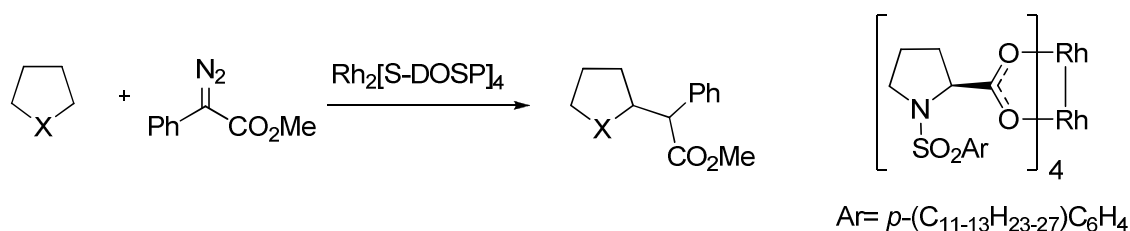


Scheme 1. C-H insertion reactions used in the synthesis of two important pharmaceuticals.

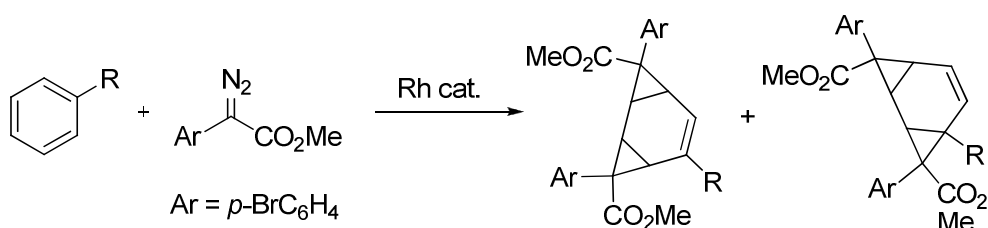
The intermolecular version was hardly used before the use of carbenes with one EWG and one EDG.¹³ This type of diazocompounds was reactive enough to easily form metal-carbene intermediates. These carbenes, due to the stabilization from the EDG, were less electrophilic and they had a high selectivity. This chemistry has been widely explored by H.M.L. Davies and coworkers. In order to check the reactivity of this new type of diazocompounds,¹⁴ once they have their methodology ready, they tried different types of substrates, such as cycloalkanes,^{12,15} cyclic ethers,^{12,15} open-chain ethers,¹⁶ protected amines,^{17,18} C-H bonds in allylic positions,¹⁹ allyl silyl ethers²⁰ or enol ethers (Table 1).²¹ They observed that the C-H bonds with heteroatoms (oxygen or nitrogen) in α position, were more reactive than those who had other activating groups.¹⁵

Other kind of C-H bonds that are able to react in the C-H insertion are those in benzylic position. In this case the C-H bond is less reactive than the one activated by heteroatoms and consequently the side reactions are more important. For example, a cyclopropanation reaction can take place in the aromatic ring, with a corresponding drop in the insertion chemoselectivity (Scheme 2).²²

Table 1. Some significant results obtained with rhodium chiral catalysts.



Substrate	Yield	Unlike/like	%ee Unlike	%ee Like
X=O	67%	76/24	97%	n.d.
X=N-BOC	72%	96/4	94%	n.d.
X=CH ₂	72%	-	96%	-



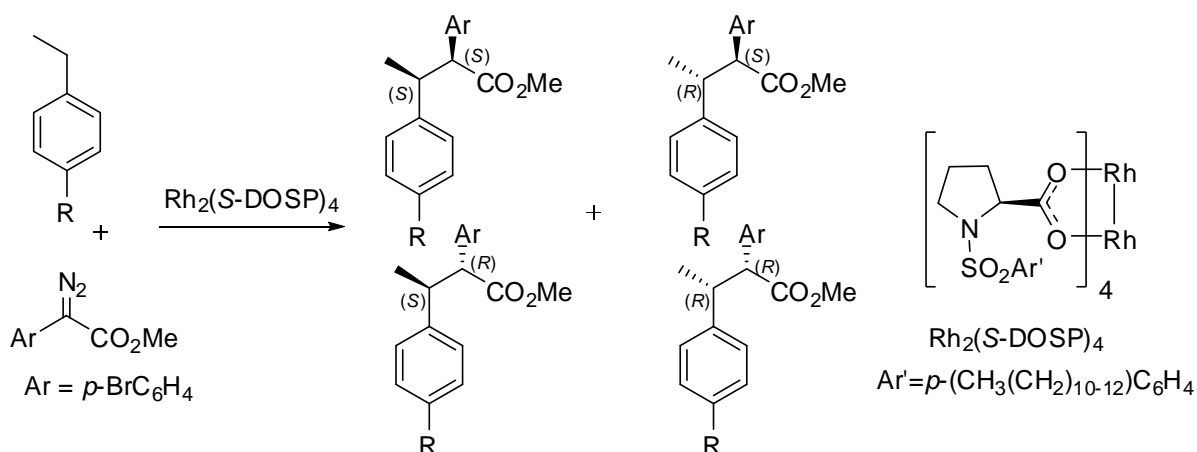
Scheme 2. Double cyclopropanation reaction taking place in an aromatic ring.

Subsequent studies revealed the effect of the substitution in the phenyl ring for benzylic C-H insertion reactions, for example in ethylbenzene.(Table 2).²² The double cyclopropanation of the aromatic ring is avoided when the phenyl ring of the substrate is substituted in *para* position, increasing the yield of the desired reaction.²³

In the case of tertiary C-H bonds, there is a drop in the activity probably produced by the higher steric hindrance.^{22,24} Again the substitution in the substrate is a key point in order to achieve the best results (Table 3).

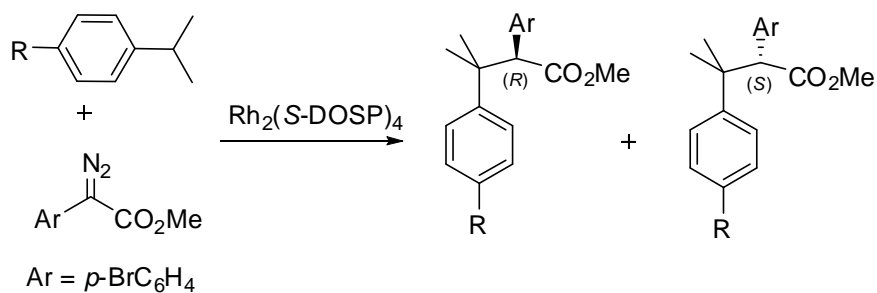
Primary C-H bonds are less reactive than secondary and tertiary ones. For instance, in toluene the yield of the insertion reaction is quite low when the reaction is carried out in a substrate without *para* substitution (Table 4). On the contrary *para* substitution significantly increases the yield and good enantioselectivity is also obtained.²⁵

Table 2. Effect of *para* substitution in the insertion of ethylbenzenes.²²



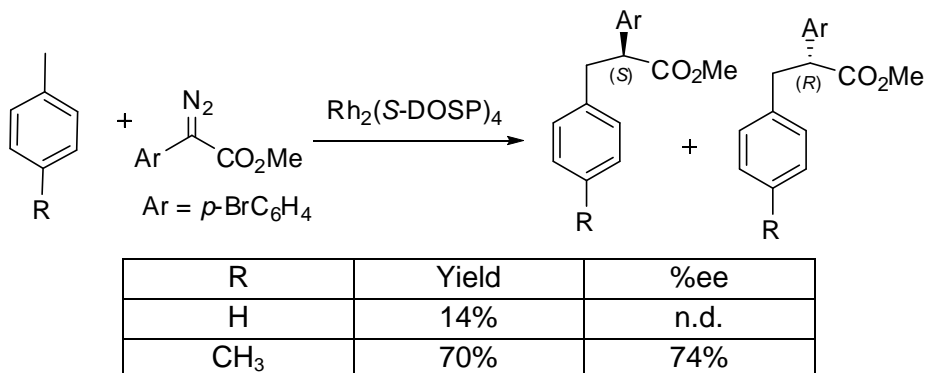
R	Yield	like/unlike	%ee(like)	%ee(unlike)
H	49%	84/16	86%	-
MeO	86%	68/32	89%	76%
Br	38%	73/27	88%	58%

Table 3. Effect of *para* substitution in the insertion of cumenes.

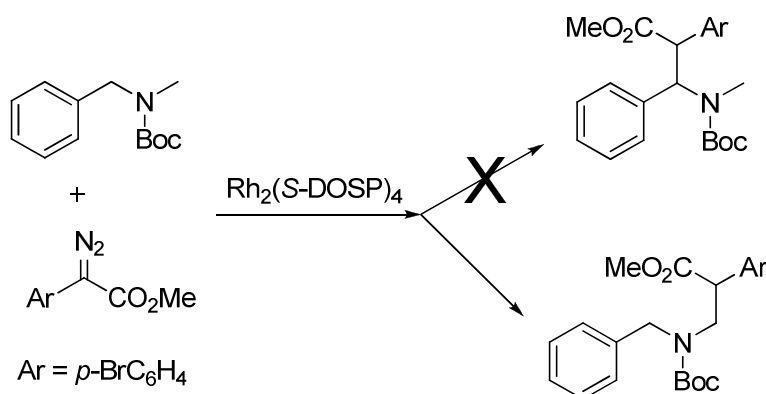


R	Ar	Yield	%ee
H	$p\text{-BrC}_6\text{H}_4$	36%	<10%
H	Ph	30%	<10%
MeO	Ph	48%	48%
CH ₃	Ph	33%	62%

Table 4. Effect of *para* substitution in the insertion of toluenes.



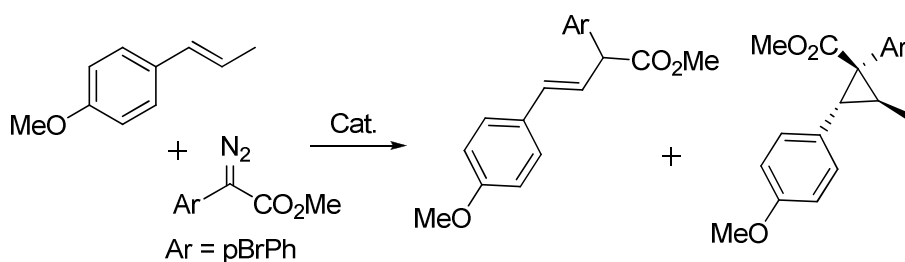
One possible example of steric control of reactivity is the insertion in N-boc-benzylmethylamine (Scheme 3).¹⁸ In that case the reaction didn't take place in the benzylic secondary C-H bond, but in the primary one which had lower steric hindrance.



Scheme 3. C-H insertion reaction in a primary C-H bond.

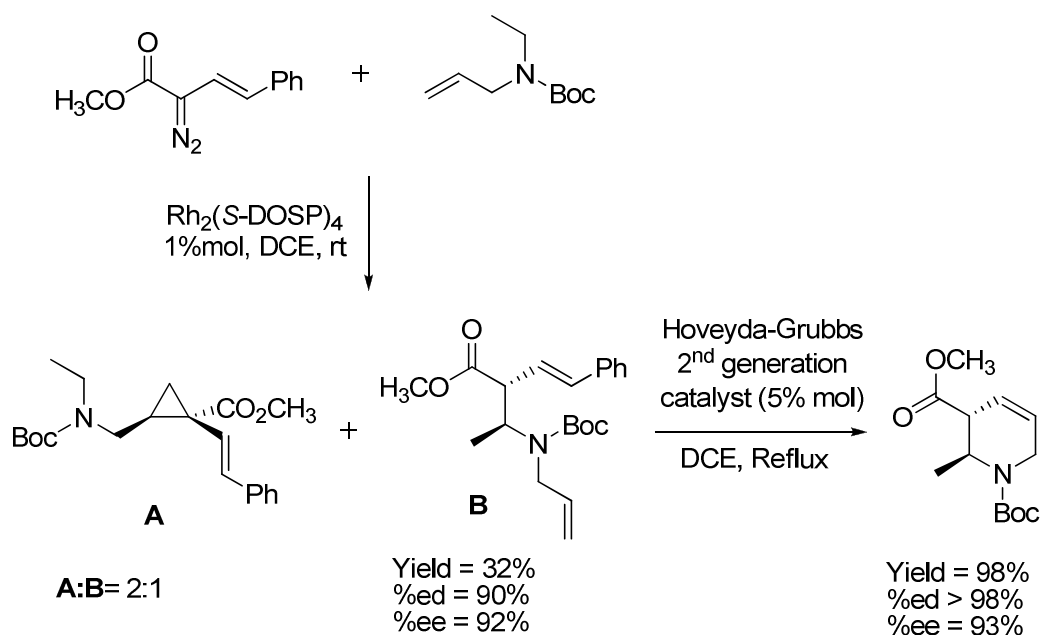
When the substrate has a double bond in its structure C-H insertion and cyclopropanation can compete.^{26,27} It has been shown that chemoselectivity of the reaction was determined by electronic effects (substituents of the diazo compound, alkene and catalysts structure) and by steric effects (catalysts structure and substituents of the alkene). Small changes in the catalyst allow the total control of the chemoselectivity (Table 5).

Table 5. Chemoselectivity between C-H insertion and cyclopropanation.²⁶



Catalyst	Yield insertion	Yield cyclopropanation
Rh ₂ (S-DOSP) ₄	74%	0%
Rh ₂ (esp) ₄	0%	74%

Recently, Pavlyuk and coworkers have shown the big synthetic potential of this reaction for the synthesis of azacycloalkenes using a C-H insertion followed by a metathesis reaction (Scheme 4).²⁸ Excellent enantioselectivities were obtained for different substrates but there was a drop in the yield due to the competitive cyclopropanation.



Scheme 4. C-H insertion reaction followed by a metathesis reaction.

Porphyrin–rhodium catalysts (Figure 5) are also able to catalyze the C-H insertion reaction in different types of bonds, including the C-H in benzylic position.²⁹

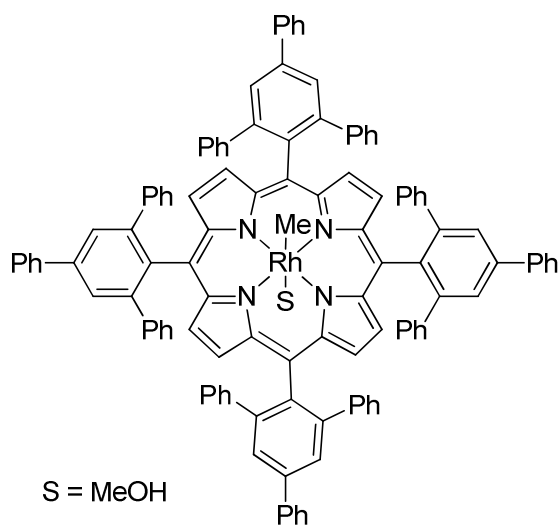


Figure 5. Example of porphyrin-Rh catalyst used in benzylic C-H insertion.

As it was said before, one of the main drawbacks of all these catalysts that have been showed until now is that they can't be reused, and in many cases, the separation process requires a high cost. Because of that, from an operational point of view, it is very interesting to develop new systems where the catalyst could be easily separated from the products. The recovery of these catalysts can be achieved by different

methods, each one with some advantages and drawbacks. The choice of one of them depends on the process, catalyst and products.

The heterogenization of the homogeneous catalysts can be done by different techniques: entrapment, adsorption, electrostatic interactions and covalent bonding. It's necessary to use an organic polymer or an inorganic solid to achieve a proper separation through a simple process of filtration or precipitation. The immobilization method, the solid properties and the bonding point will change the spatial environment of the catalyst and the active center producing, in many cases, a drop in the activity and selectivity of the catalyst.

Despite of all the advantages that offer the heterogenization of the catalysts, very few examples have been described in the literature for the C-H insertion reaction until now. Probably one of the main reasons is that the heterogenization requires additional synthetic steps to prepare the catalyst.³⁰ In the case of rhodium catalysts (Rh_2L_4) there are three different immobilization methods based on the geometry and the structure of the catalyst (Figure 6).

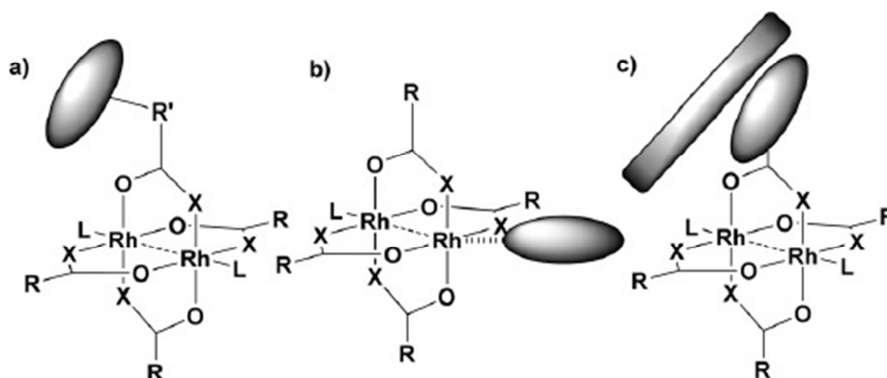
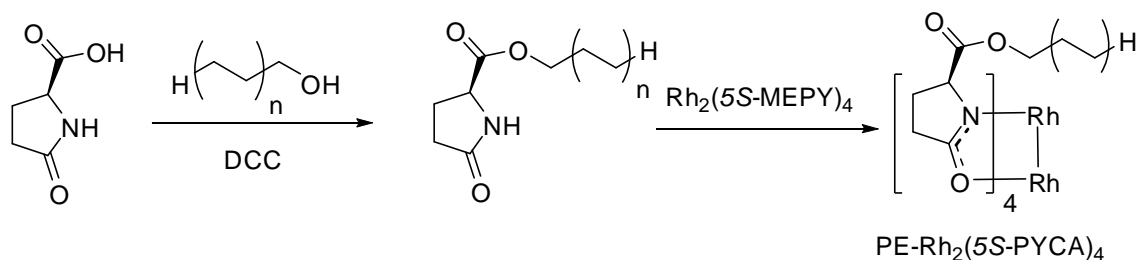


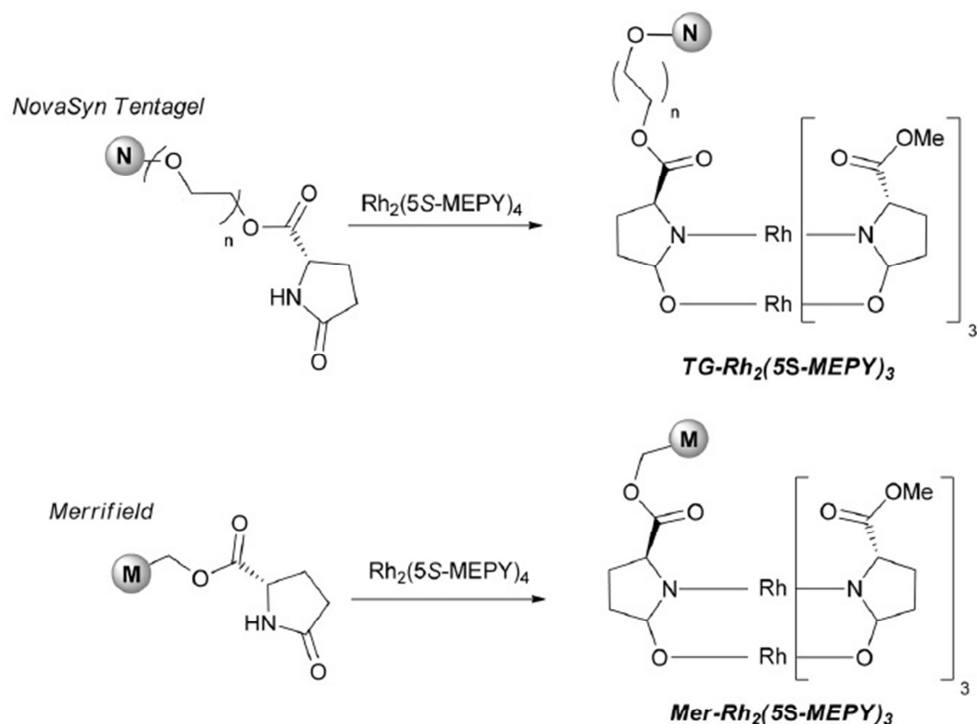
Figure 6. Examples of immobilization methods for Rh complexes: a) covalent bonding through one ligand, b) axial coordination to one Rh atom and c) adsorption on a polymeric surface.

One of the first examples of covalent immobilization through the ligand was described by Bergbreiter and coworkers in 1991 using polyethylene as support (Scheme 5).³¹ However, the catalysts led to worse results than the homogenous version in the intramolecular C-H insertion reactions.³²



Scheme 5. Immobilization of Rh-prolinate complex on polyethylene .

An analogous strategy was used by Doyle and coworkers, using two polymers with different structure, a polystyrene framework with polyethylene oxide chains (NovaSynTentagel®), and chloromethylated polystyrene (Merrifield® resin). In this case the studied reaction was the intramolecular cyclization of the cyclohexyl diazoacetate using the ligands 5S-MEPY y 4S-MPPIM to generate the chirality (Scheme 6). Enantioselectivity showed similar values to those obtained with the homogeneous catalysts although a drop in the diastereoselectivity was observed, obtaining a cis/trans mixture 50/50.³³



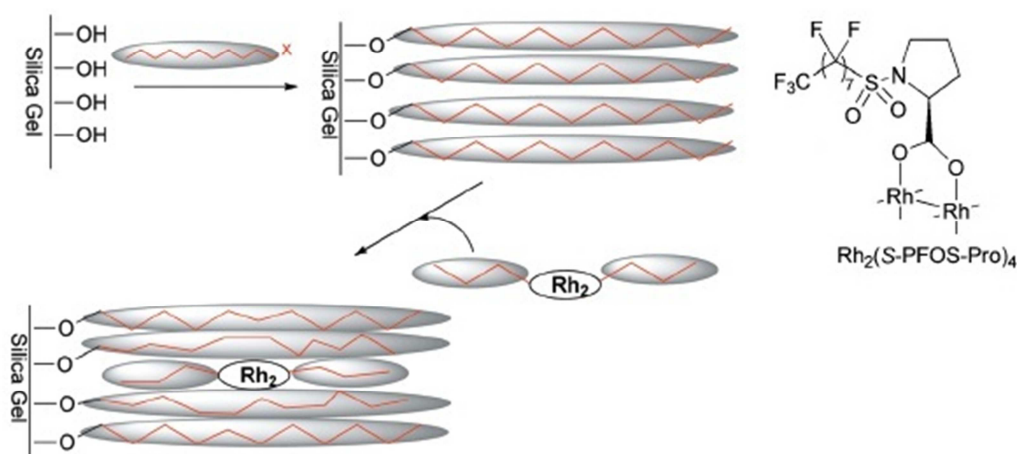
Scheme 6. Covalent immobilization of Rh complexes on different polymers.³³

Another possibility to immobilize the catalysts is through an axial coordination, bonding directly to a rhodium atom. This strategy presents a big advantage comparing

to the previous strategy because there is no need to modify the ligands. However, this type of the coordination is more labile and the risk of leaching is higher.

Based on that strategy, Davies and coworkers prepared, in 2003, a polymer containing $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ as catalyst.³⁴ They used Argopore®, a synthetic resin highly cross linked formed by polystyrene and benzyloxymethyl-pyridine, as support. Initially it was thought that the immobilization was achieved through the nitrogen atom of the pyridine, although later studies probed that a micro-entrapment was responsible for the immobilization.³⁵ This catalyst was tested in the C-H insertion reaction in 1,4-cyclohexadiene and could be recovered up to 10 times without observing a drop in the activity.

The immobilization onto inorganic solids should confer higher mechanical stability to the catalyst, as well a higher contact surface with the liquid phase. The group of Biffis used the interactions between perfluorinated chains to immobilize rhodium complexes on the surface (Scheme 7).³⁶ These catalysts were used in the C-H insertion reaction between cyclohexane and methyl phenyldiazoacetate.³⁷ With this new catalyst they were able to achieve similar results to those obtained with the homogeneous catalyst.

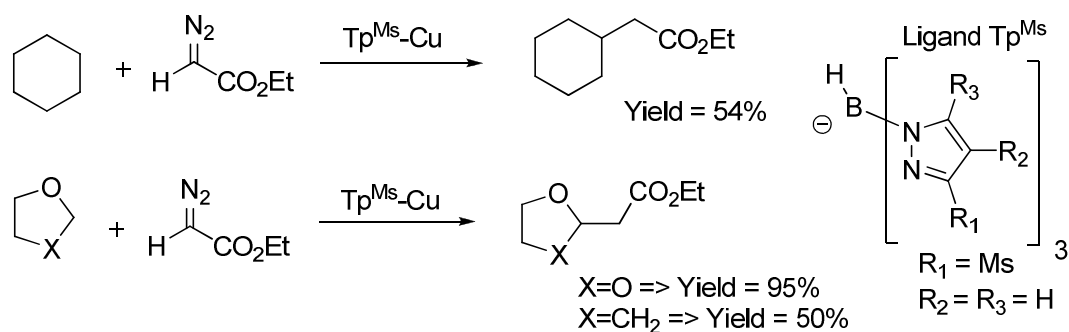


Scheme 7. Immobilization of rhodium complexes using perfluorinated chains.³⁶

1.2 COPPER CATALYSTS

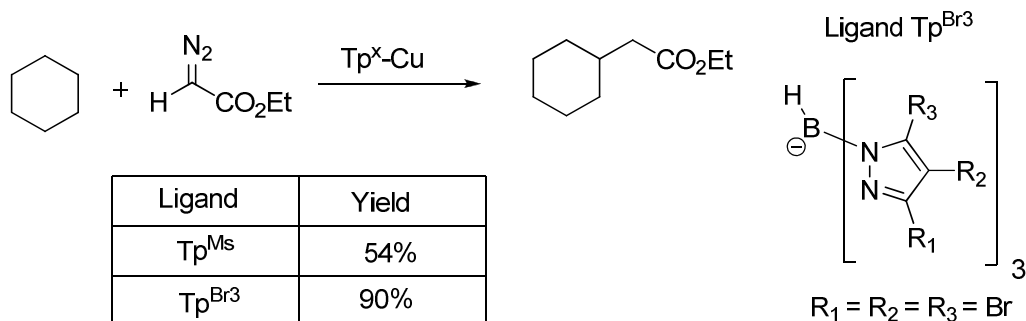
Not only the rhodium catalysts have been effective in these types of reaction, as copper (I) complexes have proved to be valid in the C-H insertion reactions. In general, copper complexes are more electrophilic which lead to a higher reactivity and a lower chemoselectivity. However, their lower price makes them candidates to be developed.

The group of P. Pérez has achieved very good results in the C-H insertion reactions using copper complexes with trispyrazolyl borate (Tp^x) ligands firstly designed for addition reactions to C=C double bonds.³⁸ In 2002, they used them for the first time in C-H insertions, using ethyl diazoacetate as carbene precursor and different cyclic substrates (Scheme 8).³⁹



Scheme 8. C-H insertion reactions catalyzed by $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{-Cu}$.

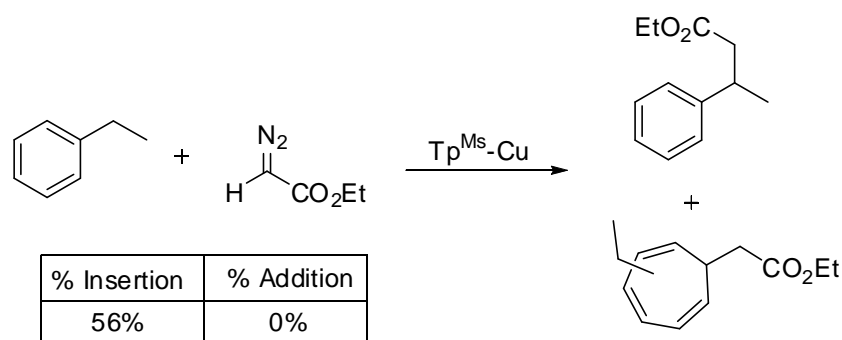
In subsequent papers, new substrates (ethers and alkanes) and ligands Tp^x were tested.⁴⁰ The results with Tp^{Br_3} improved the results previously obtained with Tp^{Ms} (Scheme 9), in agreement with the higher electrophilic character of the corresponding Cu-carbenoid intermediate due to the presence of the electron withdrawing groups.



Scheme 9. Results obtained with the ligands Tp^x in the C-H insertion reaction between cyclohexane and ethyl diazoacetate.

Taking into account the bond energy, tertiary C-H bonds are the weakest ones, followed by secondary and then primary ones. Considering the steric effects the reactivity would be the opposite. The high selectivity to insertion in the tertiary bonds, proves that the electronic effects dominate the steric ones with these catalysts.

Another challenge was the development of benzylic C-H insertions. When aromatic substrates are used, the Büchner reaction (cyclopropanation and subsequent ring opening to form a cycloheptatriene) is an important side reaction. In the reaction with $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{-Cu}$ the desired insertion products were obtained with total selectivity with respect to addition (Scheme 10).⁴¹



Scheme 10. $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{-Cu}$ catalyzed C-H insertion in benzylic position using ethyl diazoacetate.

Ionic liquids were envisaged as a medium to immobilize the copper catalysts. The $\text{Tp}^{\text{x}}\text{-copper (I)}$ complexes were neutral and hence insoluble in ionic liquids. The analogous complexes with trispyrazolylmethane ligands (Tpm) have a positive charge (Figure 7) and thus they are soluble.⁴²

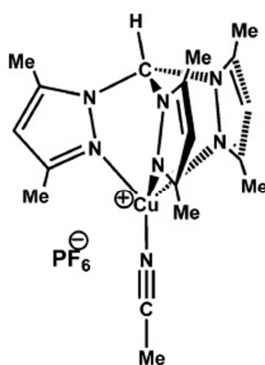
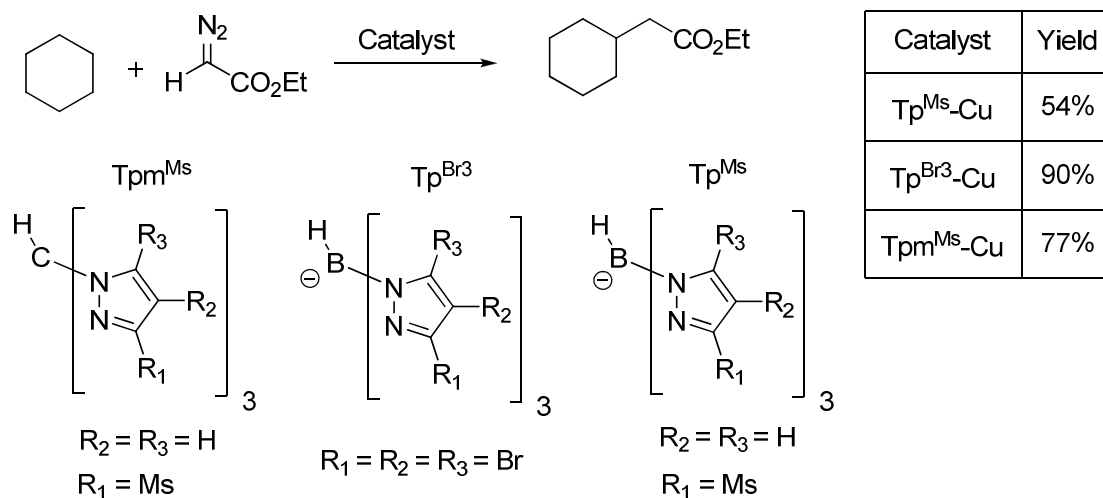


Figure 7. Structure of the catalytic complex $[\text{Tpm}^+\text{-Cu}(\text{NCMe})]\text{PF}_6^-$.

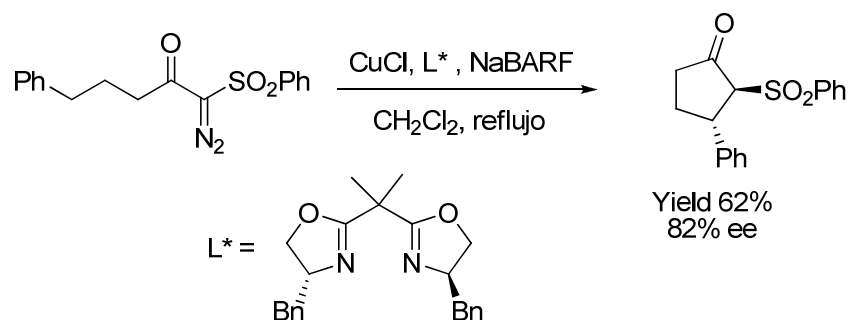
However, this catalyst led only to 35% yield in the reaction of ethyl diazoacetate with cyclohexane.⁴³ Again the main problem was the need for a more effective electrophilic carbenoid. The use of a new ligand Tpm^{Ms} with a mesityl substituent

allowed to increase the yield up to 77% (Scheme 11). The results with other substrates were moderate and the catalysts were recoverable some runs.⁴⁴



Scheme 11. Insertion reactions in cyclohexane using different trispyrazolyl ligands.

Only a few examples of copper-catalyzed enantioselective C-H insertions have been described. Different ligands have been tested but the best results have been obtained with C_2 symmetric bisoxazoline ligands. Among the intramolecular reactions tested,⁴⁵ the most relevant results have been recently described by the group of A. Maguire (Scheme 12).^{45f} A wide range of yields and enantioselectivities were obtained, depending on the nature of the ligands and substituents of the substrate. The key point is probably the use of NaBARF (Figure 8), added to the reactions, that enhance the enantioselectivity from almost no enantioinduction up to very good values of enantiomeric excess.



Scheme 12. Copper-catalyzed enantioselective intramolecular C-H insertion.^{45f}

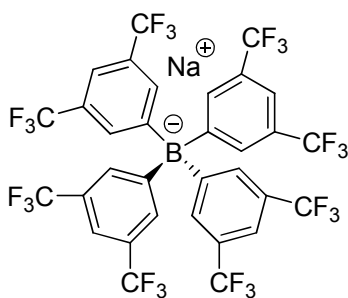
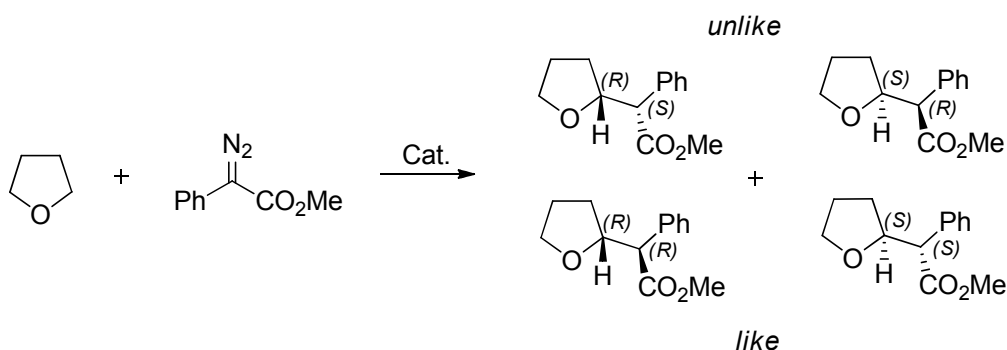


Figure 8. Structure of NaBARF (tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate).

During the last two decades our group has been working in the immobilization of bis(oxazoline)-copper complexes onto organic polymers or inorganic solids, both through covalent bonds or using different approaches.^{46,47} The cationic nature of the complex allows the immobilization through electrostatic interactions with the negative charges of a support.^{48,49} Very interesting results have been obtained with laponite, a synthetic clay that presents a layered structure that can be easily delaminated increasing in that way the surface available for immobilization.⁵⁰ Initially, these catalysts were successfully tried in the cyclopropanation reaction and, due to the similarities with the C-H insertion, the catalysts were tested in the C-H insertion reaction. The benchmark reaction was the reaction between THF and methyl phenyldiazoacetate (Scheme 13).



Scheme 13. C-H insertion reaction between THF and methyl phenyldiazoacetate .

Our group described for the first time that enantioselective reaction catalyzed by bis(oxazoline)-copper complexes, not only in homogeneous phase but also with immobilized catalysts that improved both chemoselectivity (yield) and in some cases also stereoselectivities.⁵¹ This methodology was extended to the reaction with other cyclic ethers: tetrahydropyran, 1,4-dioxane and 1,3-dioxolane.⁵² The results obtained in homogeneous phase (Table 6) and in heterogeneous phase (Table 7) showed a

remarkable role played by the bis(oxazoline) ligands, that speed up the reaction and led to obtain better yields as long as they generate enantioinduction.

Table 6. Some significant results of insertion of methyl phenyldiazoacetate catalyzed by bis(oxazoline)-copper complexes in homogeneous phase.

Substrate	Ligand	Yield	unlike/like	%ee(unlike)	%ee(like)
THF	Azabox (Ph)	85%	64/36	59%	55%
THP	Azabox (Ph)	43%	58/42	53%	48%
1,4-dioxane	Box (Ph)	10%	37/63	62%	71%
1,3-dioxolane ¹	-	-	-	-	-

¹ The reaction with 1,3-dioxolane only produced the polymerization of the substrate.

Unfortunately, it's not possible to get a general trend on the behavior of the ligands because the reaction strongly depends on the structure of the substrate. For instance, when the reaction is carried out in THF or THP, just by changing the size of the ring from 5 to 6 members, an important drop in yield was observed. On the other hand, when another oxygen atom is added to the ring, changing the substrate from THF to 1,3-dioxolane, the reaction didn't take place and a polymerization was observed instead. This two examples show the influence of the substrate on the reaction.

The reaction in heterogeneous phase showed an important increase in the values of the yield, mainly with the poorly reactive substrates THP, 1,4-dioxane and even with 1,3-dioxolane, as the insertion did proceed instead of the polymerization in homogeneous phase. Diastereoselectivity was slightly enhanced, what proved that the reaction was taking place on the surface of the solid. In general enantioselectivity was also higher with the immobilized catalysts, that could be reused from 2 to 5 times.

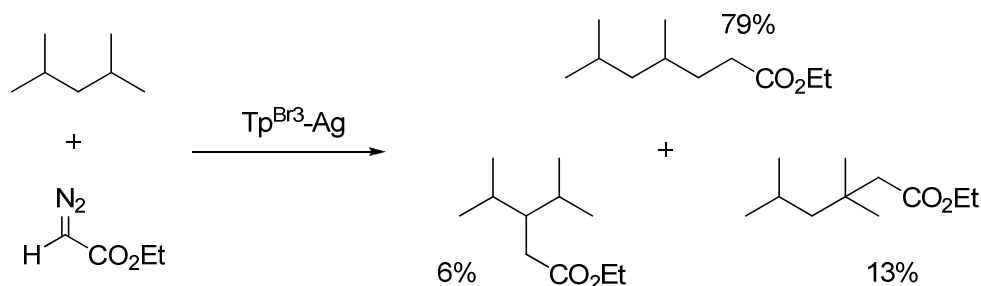
Table 7. Some significant results of insertion of methyl phenyldiazoacetate catalyzed by bis(oxazoline)-copper complexes immobilized onto laponite clay.

Substrate	Ligand	Yield	unlike/like	%ee(unlike)	%ee(like)
THF	Box (Ph)	66%	75/25	84%	39%
THP	Azabox (Ph)	77%	63/37	58%	60%
1,4-dioxane	Azabox (ⁱ Pr)	38%	30/70	30%	50%
1,3-dioxolane	Azabox(ⁱ Pr)	76%	-	31%	-

1.3 CATALYSIS WITH OTHER METALS

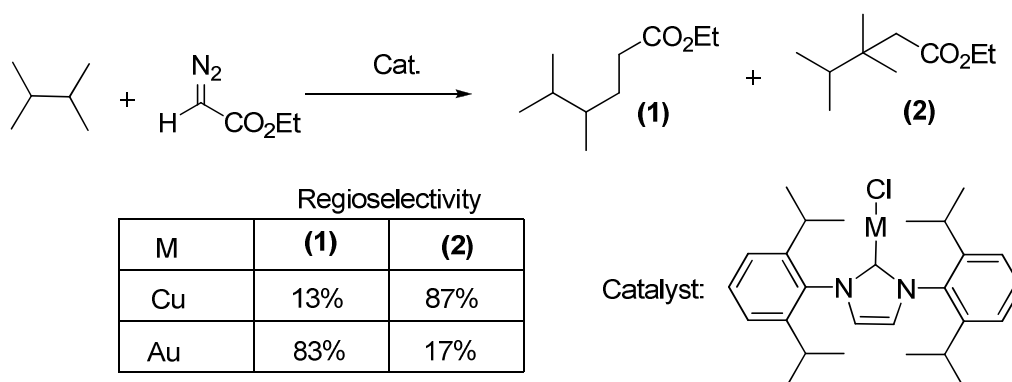
Despite of the fact that most of the published work has been carried out with copper and rhodium, there are other examples in the literature using other metals to catalyze C-H insertion reactions.

From works with trispyrazolylborate-copper complexes ($\text{Tp}^{\text{x}}\text{-Cu}$) it can be concluded that the best results are obtained when the complex is formed with ligands with a low donor nature where the metallic center has a lower electronic density.⁵³ $\text{Tp}^{\text{x}}\text{-Ag}$ complexes present a lower density in the metal center that makes them good candidates to catalyze C-H insertions. The complexes $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{-Ag}$ proved to be very active, even with the poorly reactive primary C-H bonds (up to 79% yield in the case of 2,4-dimethylpentane, Scheme 14).⁵⁴ As it happens with the copper catalysts the electronic effects control the course of the reaction.



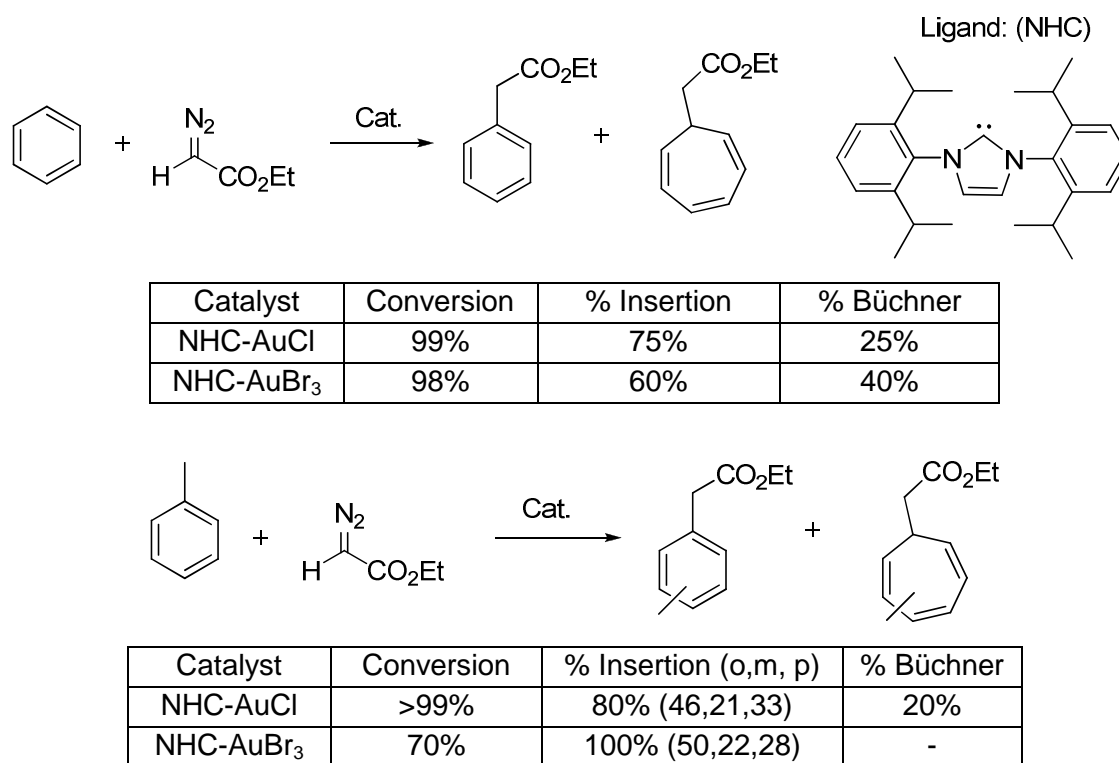
Scheme 14. Insertion in 2,4-dimethylpentane catalyzed by $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{-Ag}$.

In 2005, it was described for the first time the use of a NHC-Au catalyst for a C-H insertion reaction.⁵⁵ The comparison with NHC-Cu catalysts⁵⁶ shows that they have a complementary reactivity, achieving very good values in the regioselectivity to the primary or tertiary C-H bonds respectively (Scheme 15).⁵⁷



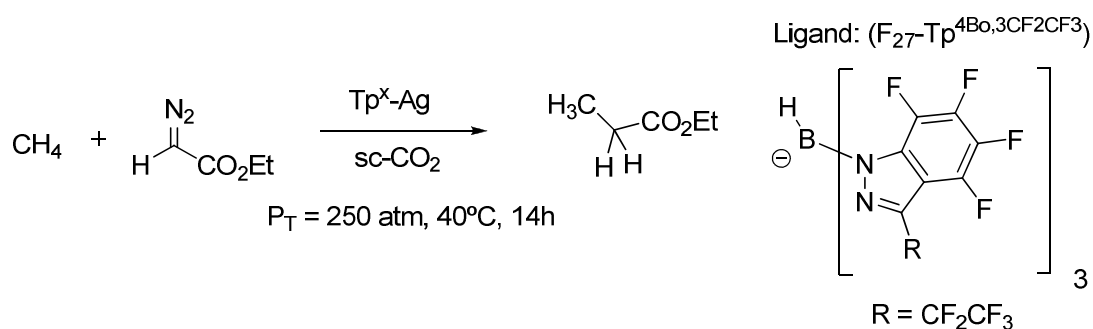
Scheme 15. C-H insertions catalyzed by NHC-Au and NHC-Cu.

Functionalization of C_{sp2}-H bonds is an interesting challenge and there are just a few examples described in the literature using carbenes in the C-H insertion reaction. This reaction could be achieved using NHC-Au catalysts, obtaining a mixture with the products coming from the ring expansion (Büchner reaction).⁵⁵ It has been observed that Au (III) catalysts present a higher selectivity to the insertion than the analogous with Au (I), for aromatic rings substituted with alkyl groups (Scheme 16).⁵⁸



Scheme 16. Results of C_{sp2}-H insertions with NHC-Au(I) and Au(III) catalyst.

Among all the C-H bonds, the C-H in the methane is the less reactive. A relevant result has been the reaction between methane and ethyl diazoacetate (Scheme 17) catalyzed by a fluorinated Tp-Ag complex in high pressure CO₂.⁵⁹



Scheme 17. Reaction between methane and ethyl diazoacetate

Katsuki and coworkers have described the first example of enantioselective intermolecular C-H insertion reaction using iridium complexes with salen ligands (Figure 9).⁶⁰ In this work they have carried out the reaction with THF achieving yields up to 82% with excellent enantioselectivities (up to 98% ee) depending on the diazocompound used. Moreover, this methodology proved to be effective in the reaction in allylic positions in 1,4-cyclohexadiene.

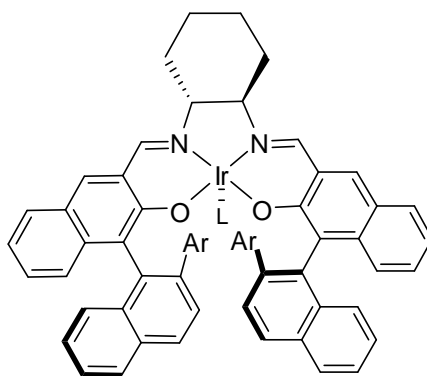


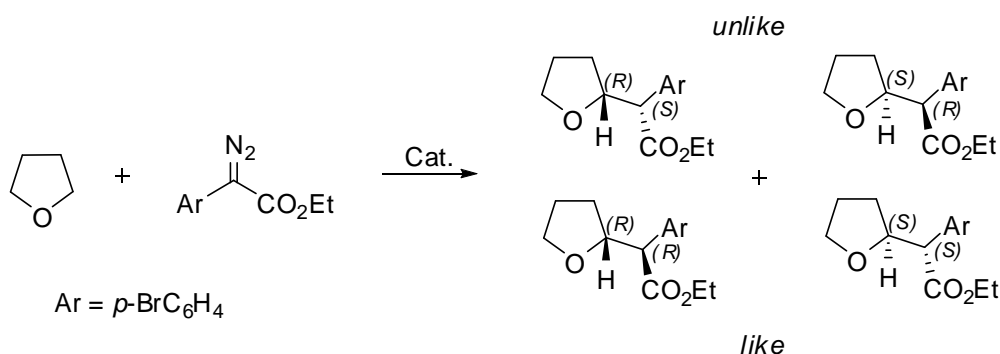
Figure 9. Structure of the salen-iridium catalyst.

Another metal that have proved to be active is the iron. The porphyrin-iron (III) complexes have been able to catalyze the C-H insertion reaction in different substrates with good results.⁶¹ In 2011, Zhou and coworkers carried out these reactions with Fe(II) and Fe(III) with good yields.⁶² The asymmetric version was done with spirobis(oxazoline) ligand. Moreover, it's remarkable that this methodology was effective for substituted indoles in different positions.

2. RESULTS AND DISCUSSION

2.1 REACTIONS WITH THF

In a collaboration with the group of Prof. Walter Leitner (RWTH Aachen University), it was studied the effect of the use of chiral anions in the C-H insertion reaction with THF and ethyl 4-bromophenyldiazoacetate in homogeneous phase (Scheme 18).



Scheme 18. Reaction between THF and ethyl 4-bromophenyldiazoacetate.

Along this work several bis(oxazoline) (box) and azabis(oxazoline) (azabox) ligands (Figure 10) have been used as chiral ligands. Among all the possible ligands of this family, 2,2'-isopropylidene-bis[(*4R*)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazole] (*R*-Box(Ph)), 2,2'-isopropylidene-bis[(*4S*)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazole] (*S*-Box(^{*i*}Pr)), 2,2'-methylimino-bis[(*4S*)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazole] (*S*-Azabox(^{*i*}Pr)) and 2,2'-methylimino-bis[(*4S*)-4-*tert*-butyl-4,5-dihydrooxazole] (*S*-Azabox(^{*t*}Bu)) were chosen.

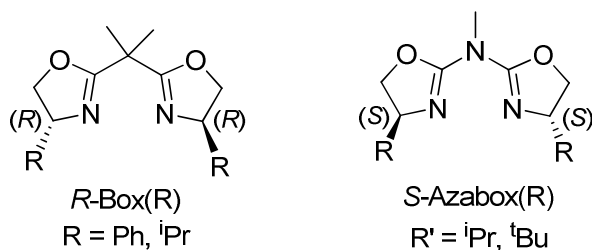


Figure 10. Structure of the bis(oxazoline) and azabis(oxazoline) ligands used in this work.

The chiral anions used in this work were synthesized in the laboratory of Prof. Leitner group following the procedures described in the literature.^{63,64} Two different chiral anions have been used in this work (Figure 11). The first one is a borate

derivative with two units of binol that will be called “Bimbor”. The second one is a bis-sulfonylimide with a binaphthyl structure, called “Bimban”. As a non-chiral analogue of Bimbor, a borate with a biphenol instead a binol has been used, that will be shortened as Bisbor (Figure 12).

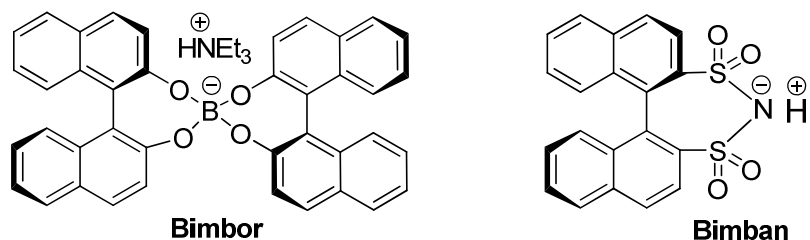


Figure 11. Structure of the chiral anions used in this work.

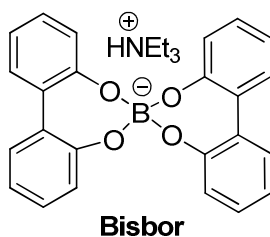


Figure 12. Structure of the non-chiral anion used in this work.

To test the efficiency of the chiral anions to induce enantioselectivity, the corresponding copper salts were tested, as well as some complexes with 2,2'-biquinoline (biqui) (Table 8).

Table 8. Results obtained with chiral borate anions in the reaction between THF and ethyl 4-bromophenyldiazoacetate.

Catalyst	Yield	Unlike/like	%ee Unlike	%ee like
$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	34%	71/29	-	-
$[R,R]\text{-Bimbor} + \text{Cu}(\text{OTf})_2$	30%	73/27	2%	9%
Biqui + $\text{Cu}(\text{OTf})_2$	38%	71/29	-	-
$[R]\text{-Bimban} + \text{Cu}(\text{Acac})_2$	25%	79/21	0%	7%
Biqui + $[R]\text{-Bimban} + \text{Cu}(\text{Acac})_2$	8%	79/21	n.d.	n.d.
Biqui + $[R]\text{-Bimban} + \text{Cu}(\text{OTf})_2$	17%	83/17	5%	1%

The exchange of triflate by Bimbor does not produce any significant effect on yield or diastereoselectivity. A slight enantioinduction is produced by the anion, but only meaningful in the case of the *like* isomers (9% ee). The effect of the other anion, Bimban, is more important, with a decrease in yield, irrespective of the starting anion (acetylacetonate or triflate), and an increase in diastereoselectivity to the *unlike* isomer. However enantioinduction is nearly zero in all cases, even in the presence of the biqui ligand.

Two bis(oxazoline) ligands were also tested *R*-Box(Ph) and *S*-Box(ⁱPr), in combination with the chiral anions. In all cases the THF was used as solvent (Table 9).

Table 9. Results obtained with chiral anions and bis(oxazoline) ligands in the reaction between THF and ethyl 4-bromophenyldiazoacetate.

Catalyst	Yield	Unlike/like	%ee Unlike	%ee like
<i>R</i> -Box(Ph)/Cu(OTf) ₂	54%	71/29	54%	53%
Lap- <i>R</i> -Box(Ph)/Cu	79%	74/26	76%	49%
<i>S</i> -Box(ⁱ Pr)/Cu(OTf) ₂	73%	65/35	-60%	-65%
Lap- <i>S</i> -Box(ⁱ Pr)/Cu	80%	47/53	-62%	-58%
[<i>R,R</i>]-Bimbor + Cu(OTf) ₂	30%	73/27	2%	9%
<i>R</i> -Box(Ph)/Cu(OTf) ₂ + [<i>R,R</i>]-Bimbor	61%	70/30	78%	68%
<i>R</i> -Box(Ph)/Cu(OTf) ₂ + [<i>S,S</i>]-Bimbor	70%	72/28	77%	71%
<i>R</i> -Box(Ph)/Cu(OTf) ₂ + Bisbor	51%	75/25	72%	78%
<i>S</i> -Box(ⁱ Pr)/Cu(OTf) ₂ + [<i>S,S</i>]-Bimbor	77%	63/37	-67%	-67%
<i>R</i> -Box(Ph)/Cu(Acac) ₂ + [<i>R</i>]-Bimban	34%	81/19	4%	2%

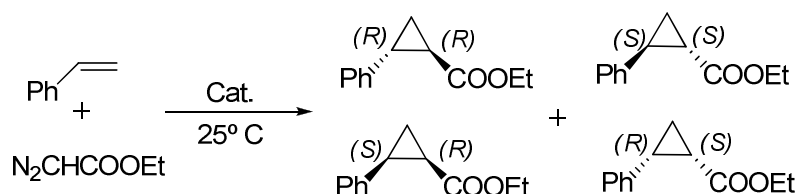
It can be seen that the use of a bis(oxazoline) ligand significantly increases the reaction yield (from 34% to 54% with Box(Ph) and 73% with Box(ⁱPr)), in agreement with the ligand acceleration observed in previous studies.⁵² The diastereoselectivity is either not modified (Box(Ph)) or slightly reduced (Box(ⁱPr)) and the values of enantioselectivity are around 54% ee with Box(Ph) and 60-65% ee with Box(ⁱPr). The reversal in the sense of induction corresponds to the opposite absolute configuration of the chiral ligand.

The exchange of triflate by $[R,R]$ -Bimbor results in a small increase in yield and a modest but significant increase in enantioselectivity, from 54 to 78% ee in the *unlike* isomers and from 53 to 68% ee in the *like* isomers. However, the same effect is observed with the other enantiomer of Bimbor, showing that the increase in enantioselectivity is not due to a match in the absolute configuration of both anion and ligand. It can be considered that the effect of the anion is due to its bulk size in the nearby of the reaction center, as the catalyst will be forming an ion pair in solution. This hypothesis seems to be confirmed by the similar effect obtained with the non-chiral Bisbor anion, and also with the effect observed in the immobilized complex on laponite. In such case the ion pair approaches the surface of the support to the complex, playing a similar role to that of the bulky anion in solution.

Interestingly, the effect is much lower in the case of Box(ⁱPr), from 62 to 67% ee in the *unlike* isomers and from 65 to 67% ee in the *like* isomers. Moreover, the effect is somehow different from that of the laponite support in the case of the immobilized catalyst. This seems to indicate that the nature of the substituent of the bis(oxazoline) has also an influence, although it is difficult to explain if it is due to the aromatic nature of the phenyl in Box(Ph), origin of a possible π -stacking effect with the aromatic rings of the anion, or to the different spatial disposition of both types of substituents.

Finally, the methodology used to include the Bimban anion seems to be unsuitable for this kind of complexes, as the enantioselectivity obtained is nearly zero, showing a loss of the chiral ligand from the environment of the metal.

Trying to test the general effect of the combination between Bimbor anion and Box(Ph) ligand, the system was used in the cyclopropanation reaction of styrene and ethyl diazoacetate (Scheme 19), given the close similarity of the mechanisms of both reactions.



Scheme 19. Cyclopropanation reaction between styrene and ethyl diazoacetate.

In this case the presence of Bimbor produces again an increase in enantioselectivity, from 55 to 67% ee for *trans* isomers and from 42 to 60% ee in the *cis* isomers (Table 10). Now the effect is completely different from that of laponite support.⁶⁵ First, the nature of the solvent has no effect, whereas it should control the proximity of the ion pair. Laponite in styrene is able to reverse both the diastereo- and the enantioselectivity of the *cis* isomers, whereas Bimbor keeps the diastereoselectivity and also the enhancement of enantioselectivities is maintained irrespective from the solvent. The color change from dark violet of the Box-Cu-Bimbor complex, to pale yellow after addition of styrene, seems to indicate some change in the structure of the catalyst, although it is difficult to suggest its origin.

Table 10. Results obtained in the cyclopropanation between styrene and ethyl diazoacetate.

Catalyst	Solvent	<i>trans/cis</i>	%ee <i>trans</i>	%ee <i>cis</i>
<i>R</i> -Box(Ph)/Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	71/29	54% (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	42% (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)
<i>R</i> -Box(Ph)/Cu(OTf) ₂	Styrene	69/31	55% (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	42% (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)
Lap- <i>R</i> -Box(Ph)/Cu	CH ₂ Cl ₂	61/39	49% (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	24% (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)
Lap- <i>R</i> -Box(Ph)/Cu	Styrene	20/80	7% (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	70% (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)
<i>R</i> -Box(Ph)/Cu(OTf) ₂ + [<i>R,R</i>]-Bimbor	CH ₂ Cl ₂	70/30	65% (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	60% (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)
<i>R</i> -Box(Ph)/Cu(OTf) ₂ + [<i>R,R</i>]-Bimbor	Styrene	70/30	67% (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	60% (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)

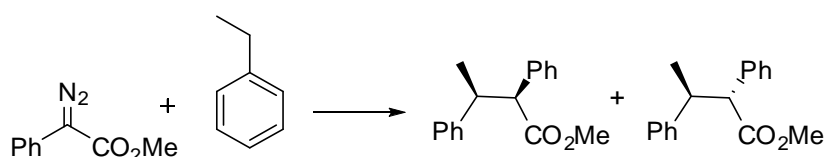
2.2 C-H INSERTION REACTIONS IN BENZYLIC POSITIONS

Until the beginning of this thesis, the reaction between aryldiazoacetates and benzylic substrates had been described only with rhodium catalyst and there was no examples in the literature using copper catalysts. Different benzylic substrates has been tested to check the influence of the substitution of the ring or the influence of being a tertiary, secondary or primary C-H.

First of all, the reaction were carried out with three non-chiral catalysts to set a reference system to compare the results with the chiral catalysts (Table 11). The results obtained with rhodium acetate, 22% and 34% yield, at 50°C and 65°C respectively, contrast with those obtained with Cu(OTf)₂ where the reaction almost

didn't take place obtaining mainly the dimerization products. Nevertheless the heterogeneous copper catalyst, Lap-Cu, was able to carry out the reaction. The efficiency of the heterogeneous catalyst may be related with the isolation of the catalytic centers that hampers dimerization, or with the change of the anion and hence the electronic properties of the copper sites. In any case, the yields obtained with Lap-Cu at different temperatures, are lower than those obtained with rhodium catalyst. The diastereoselectivity values in both cases are similar, with a preference for *like* products (72/28).

Table 11. Results obtained in the C-H insertion of ethylbenzene with methyl phenyldiazoacetate and non-chiral catalysts.



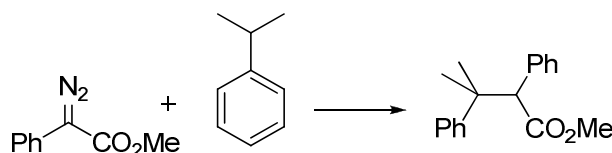
Catalyst	Temperature	Yield	Like/Unlike
Rh ₂ (AcO) ₄	50°C	22%	72/28
Rh ₂ (AcO) ₄	65°C	34%	72/28
Cu(OTf) ₂	50°C	<1%	n. d.
Cu(OTf) ₂	65°C	<1%	n. d.
Lap-Cu	50°C	15%	73/27
Lap-Cu	65°C	19%	73/27

The results with the same catalysts in cumene (Table 12) show that the rhodium acetate is much less active with the tertiary C-H benzylic bond (7% yield) than with the secondary ones of ethylbenzene (34%). This effect had already been described by Davies and coworkers and it was attributed to the steric hindrance around the tertiary C-H bond.^{22,24} The relative activity (secondary/tertiary = 4.9) is very similar to that described for Rh₂(DOSF)₄. With Cu(OTf)₂ again the reaction almost does not take place, but with Lap-Cu, the results are better than those obtained with rhodium. The relative reactivity (tertiary/secondary = 1.4) indicates that the steric factors are less important in this case.

Taking into account that the insertion in cyclic ethers is accelerated by ligands, the chiral catalysts *R*-Box(Ph)-Cu(OTf)₂ and *S*-Azabox(ⁱPr)-Cu(OTf)₂ were tried in both

insertions (cumene and ethylbenzene) but in all cases the reaction almost didn't take place. A possible explanation for this low activity is that the complexes are not soluble in the non-polar medium (substrate as solvent). Only the dimers of the diazo compound are obtained.

Table 12. Results obtained in the C-H insertion of cumene with methyl phenyldiazoacetate and non-chiral catalysts.

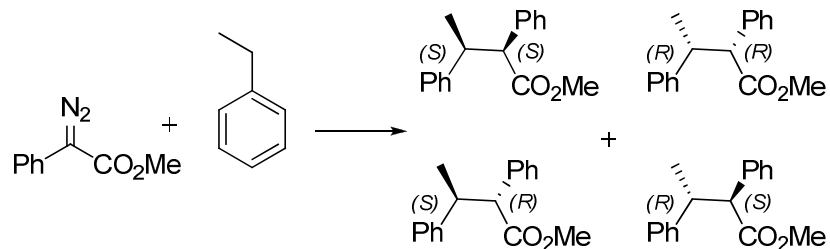


Catalyst	Temperature	Yield
$\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$	65°C	7%
$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	65°C	<1%
Lap-Cu	65°C	26%

In the case of the immobilized catalysts, the activity (chemoselectivity) increases with respect to the homogeneous catalyst, but interestingly the reaction does not seem to be significantly accelerated by the ligand (Table 13). With Box(Ph)-Cu immobilized a maximum yield of 19% can be achieved at 65°C and higher temperatures do not improve this result. With Azabox(ⁱPr)-Cu the effect of the temperature on yield is not so important and a maximum of 23% yield is obtained at 65°C. The values of diastereoselectivity are slightly higher than those obtained with rhodium or the non-chiral copper catalyst.

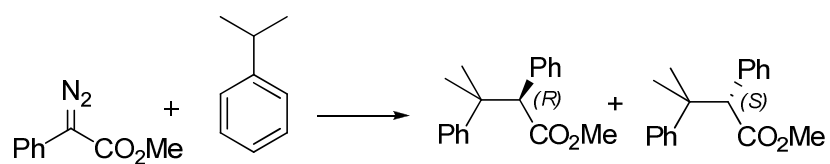
The maximum enantioselectivity achieved with Lap-Box(Ph)/Cu is 45% ee. in the *like* products at 50°C, but the selectivities (both diastereo- and enantioselectivity) decrease at higher temperatures. With Lap-Azabox(ⁱPr)/Cu catalyst the selectivity results are stable with respect to temperature. Enantioselectivities for both *like* and *unlike* products are similar, around 50% ee and 40-45% ee respectively.

Table 13. Results obtained in the C-H insertion of ethylbenzene with methyl phenyldiazoacetate using immobilized complexes onto laponite clay.



Catalyst	Temp.	Yield	Like/Unlike	%ee Like	%ee Unlike
Lap-Cu	50°C	15%	73/27	-	-
Lap-Cu	65°C	19%	73/27	-	-
Lap- <i>R</i> -Box(Ph)/Cu	50°C	8%	83/17	45%	n.d.
Lap- <i>R</i> -Box(Ph)/Cu	65°C	19%	81/19	34%	10%
Lap- <i>R</i> -Box(Ph)/Cu	80°C	17%	77/23	28%	9%
Lap- <i>S</i> -Azabox(^{<i>i</i>} Pr)/Cu	50°C	20%	81/19	50%	45%
Lap- <i>S</i> -Azabox(^{<i>i</i>} Pr)/Cu	65°C	23%	83/17	50%	43%
Lap- <i>S</i> -Azabox(^{<i>i</i>} Pr)/Cu	80°C	21%	83/17	53%	40%

Table 14. Results obtained in the C-H insertion of cumene with methyl phenyldiazoacetate using immobilized complexes onto laponite clay.



Catalyst	Temp.	Yield	%ee
Lap-Azabox(^{<i>i</i>} Pr)/Cu	50°C	28%	37%
Lap-Azabox(^{<i>i</i>} Pr)/Cu	65°C	31%	45%
Lap-Azabox(^{<i>i</i>} Pr)/Cu	80°C	27%	40%
Lap-Box(Ph)/Cu	65°C	40%	21%
Lap-Box(^{<i>i</i>} Pr)/Cu	65°C	78%	21%
Lap-Azabox(^{<i>t</i>} Bu)/Cu	65°C	15%	8%

In the case of the insertion into cumene (Table 14) Lap-Azabox(ⁱPr)/Cu showed similar performance, with small variations of yield and enantioselectivity with reaction temperature. In any case the maximum was obtained at 65°C (31% yield and 45% ee) and the other catalysts were tested at this temperature. Surprisingly the best yields have been obtained with box ligands, up to 78% yield with Lap-Box(ⁱPr)/Cu and 40% with Lap-Box(Ph)/Cu. On the contrary the ligand with a *tert*-butyl group leads to the lowest yield. Probably the chemoselectivity is finely tune by the electronic properties of the copper center, controlled by the donor character of the ligand. The best enantioselectivity has been obtained with Lap-Azabox(ⁱPr)/Cu, 45% ee, whereas Box ligands lead only to 21% ee and the *tert*-butyl substituted Azabox only reaches a poor 8% ee, in agreement with the results obtained by our group in the insertion reactions with ethers. These results point out the difficulty to generalize the behavior of a given ligand in this kind of reaction. Just small changes in the structure of the ligand produce big changes in the results. The only clear conclusion is that *tert*-butyl ligands are worse than the rest and they won't be used again along this work.

An additional advantage of the heterogeneous catalysts is the possibility of recovery, and it was tested in the case of insertion in ethylbenzene (Table 15). As Lap-Azabox(ⁱPr)/Cu was the most stable catalysts, it was chosen for recovery at 50°C (the lowest temperature with the similar performance). Unfortunately the catalyst loses both activity and enantioselectivity already in the first recycle. These results agree with those obtained in our group when chemoselectivity is low. In such case the side products formed in large amount are able to coordinate to copper and poison the catalyst.

Table 15. Recovery study of the heterogeneous catalyst in the reaction between ethylbenzene and methyl phenyldiazoacetate.

Catalyst	Yield	Like/Unlike	%ee Like	%ee Unlike
Lap-Azabox(ⁱ Pr)/Cu	20%	81/19	50%	45%
Lap-Azabox(ⁱ Pr)/Cu (Run 2)	6%	83/17	15%	n.d.
Lap-Azabox(ⁱ Pr)/Cu (Run 3)	5%	86/14	7%	4%

The comparison of these results with the obtained by Davies and coworkers shows that the rhodium catalysts have a better performance than copper ones. Up to 49% yield and 86% ee has been reported in the reaction between ethylbenzene and

methyl 4-bromophenyldiazoacetate. Given the results, the insertions in simple benzylic secondary C-H bonds were abandoned.

The possible recovery of the heterogeneous catalysts has been also studied in the reaction between cumene and methyl phenyldiazoacetate (Table 16). The three catalysts with moderate to good performance were tested and all of them were able to catalyze the reaction at least during three runs although with a drop in the performance in each cycle. This drop is lower when the chemoselectivity is higher, what agrees with the results obtained with ethylbenzene. Consequently, the best recovery results are obtained with Lap-Box(ⁱPr)/Cu that has the higher chemoselectivity in the first run. Unfortunately the enantioselectivity values suffer an important decrease after the first run, probably as a consequence of a partial substitution of the chiral ligand by non-chiral side products of the reaction.

Table 16. Recovery study of the heterogeneous catalysts in the reaction between cumene and methyl phenyldiazoacetate.

Catalyst	Yield	%ee
Lap-Box(Ph)/Cu	40%	21%
Lap-Box(Ph)/Cu (Run 2)	35%	13%
Lap-Box(Ph)/Cu (Run 3)	26%	10%
Lap-Box(ⁱ Pr)/Cu	78%	21%
Lap-Box(ⁱ Pr)/Cu (Run 2)	73%	12%
Lap-Box(ⁱ Pr)/Cu (Run 3)	60%	10%
Lap-Azabox(ⁱ Pr)/Cu	31%	41%
Lap-Azabox(ⁱ Pr)/Cu (Run 2)	26%	23%
Lap-Azabox(ⁱ Pr)/Cu (Run 3)	18%	n.d.

In contrast with the case of ethylbenzene, the comparison of the results obtained with cumene using rhodium and copper catalysts show that the latter are at least competitive. The best results obtained with rhodium catalyst in this reaction (30% yield)²² are far from those obtained with copper catalysts (up to 78% yield). Moreover, the optimal enantioselectivities with copper are similar to the best ones described in the literature for rhodium.

Davies and coworkers had described the effect of *para* substitution in ethylbenzene both to activate the benzylic position and to protect the phenyl ring against cyclopropanation.^{22,23,24} In a Hammet study with *para* substituted cumenes using Lap-Cu as catalyst (Figure 14) the correlation is better with σ^+ ($r^2=0.99$) than with σ_p ($r^2=0.87$), with a value of $\rho = -1.55$, indicating that there is a development of positive charge during the course of the insertion reaction. These results agree with Davies conclusions using rhodium catalysts in the C-H insertion in ethylbenzene ($\rho = -1.27$),²² proving that both catalysts has similar mechanisms. Differences in the values seem to indicate that the reaction with cumene catalyzed by copper has a more asynchronous transition state, probably with a higher positive charge development.

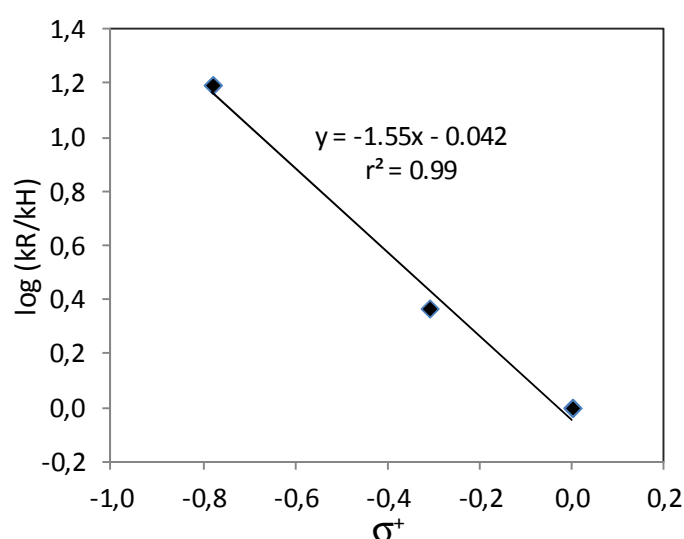
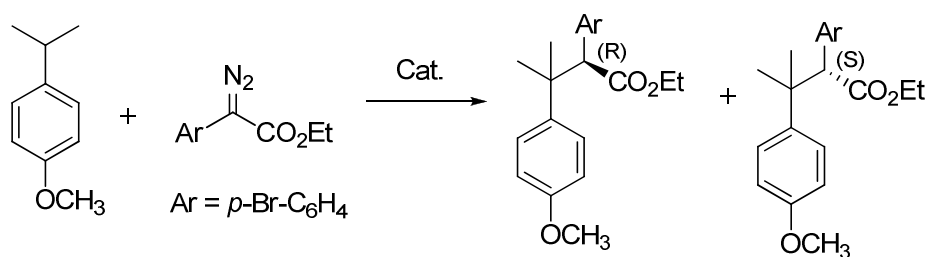


Figure 14. Hammet study in the reaction between ethyl 4-bromophenyldiazoacetate and cumenes *para* substituted.

Given those results, the presence of a methoxy group in *para* position of cumene should improve the results and the reaction with ethyl 4-bromophenyldiazoacetate (Scheme 20) was also tested.



Scheme 20. Reaction between ethyl 4-bromophenyldiazoacetate and 4-isopropylanisole.

The higher reactivity of both substrate and diazocompound allows the use of only a slight excess of substrate instead of being used as solvent. Hexane was chosen as reaction solvent given its inertness against insertion and its boiling point (68°C) similar to the optimal reaction temperature with cumene (65°C).

Table 17. Results obtained in the reaction between 4-isopropylanisole and ethyl 4-bromophenyldiazoacetate.

Catalyst	Yield	%ee
Rh ₂ (AcO) ₄	44%	-
Cu(OTf) ₂	5%	-
Lap-Cu	36%	-
Box(Ph)/Cu(OTf) ₂	6%	n.d.
Box(ⁱ Pr)/Cu(OTf) ₂	4%	n.d.
Lap-Box(Ph)/Cu	41%	20%
Lap-Box(Ph)/Cu (Run 2)	6%	n.d.
Lap-Box(Ph)/Cu (Run 3)	1%	n.d.
Lap-Box(ⁱ Pr)/Cu	35%	36%
Lap-Box(ⁱ Pr)/Cu (Run 2)	36%	40%
Lap-Box(ⁱ Pr)/Cu (Run 3)	3%	n.d.

As expected there is an important enhancement in the rhodium reactivity (Table 17) compared to those obtained in the reaction between cumene and methyl phenyldiazoacetate (7%). The copper triflate is again poorly active (5% yield), whereas the copper-exchanged laponite is much more active (36%). The bis(oxazoline)-copper complexes in homogeneous phase are able to catalyze the reaction but with very low yields and the enantioselectivities couldn't be measured. As in the rest of reactions, there is an important enhancement in the yield when the immobilized complexes catalyze the reaction, up to 41% yield. The results of Lap-Box(Ph)/Cu are analogous to those obtained with cumene and methyl phenyldiazoacetate, although with much lower excess of substrate. This catalyst is no recoverable as it is poisoned just after the first run.

On the contrary, the results with Lap-Box(ⁱPr)/Cu in the reaction with 4-isopropylanisole are better than the obtained in the reaction with cumene. The yield is moderate but the enantioselectivity is clearly better. Moreover the catalyst is recoverable once with the same performance, showing a higher stability than the analogous with Box(Ph). Unfortunately the catalyst is deactivated after two runs.

2.3 C-H INSERTION REACTIONS IN BENZYLIC ETHERS

In principle a benzylic C-H bond in α position to an oxygen atom should be more reactive for insertion reactions. Moreover, the enantioselectivity obtained in the previous section is much lower than that reported for the same catalysts in the case of cyclic ethers. A possible explanation would be the rotation freedom as the C-H bonds aren't part of any cycle. Thus two different substrates (Figure 15) have been tested, 1,3-dihydroisobenzofuran, as an example of cyclic benzyl ether, and benzyl methyl ether as an example of acyclic substrate.

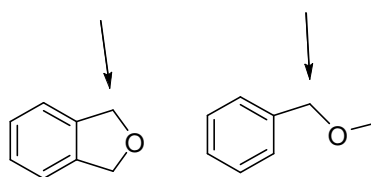
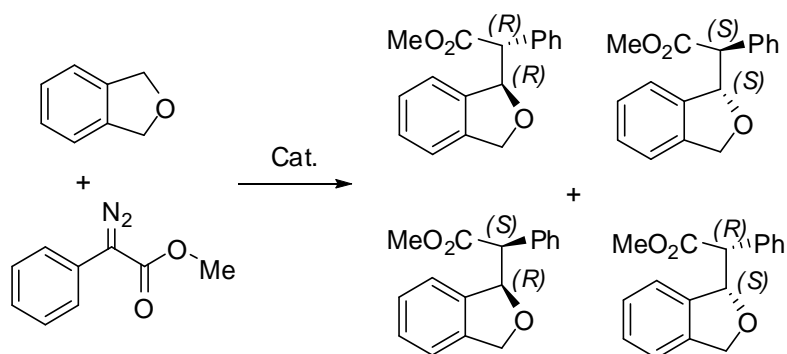


Figure 15. Benzylic ethers used as substrates.

The first reaction that was carried out was the insertion between 1,3-dihydroisobenzofuran and methyl phenyldiazoacetate (Scheme 21). As it happened with the 4-isopropylanisole, the reaction was carried out in hexane under reflux.



Scheme 21. C-H insertion reaction between 1,3-dihydroisobenzofuran and methyl phenyldiazoacetate.

As with the other substrates, some non-chiral catalysts were tested to set a reference system (Table 18). With rhodium acetate, 30% yield was achieved whereas only 13% was obtained with the copper triflate. In this case the copper salt is active, in contrast with the lack of activity with the simple benzylic derivatives, but again the performance of rhodium catalyst is better. This activity of copper may be explained by the presence of the oxygen that confers higher reactivity to the substrate. The activity of copper was again increased in heterogeneous phase, up to 35% yield with Lap-Cu.

Almost no diastereoselectivity is obtained with rhodium or Lap-Cu. On the contrary a moderate selectivity for *like* isomers is obtained with copper triflate.

Table 18. Results obtained in the reaction between
1,3-dihydroisobenzofuran and methyl phenyldiazoacetate.

Catalyst	Temp.	Yield	Unlike/Like	%ee Unlike	%ee Like
Rh ₂ (AcO) ₄	68°C	30%	45/55	-	-
Cu(OTf) ₂	68°C	13%	24/76	-	-
Lap-Cu	68°C	35%	48/52	-	-
Box(Ph)/Cu(OTf) ₂	68°C	24%	58/42	49%	27%
Box(ⁱ Pr)/Cu(OTf) ₂	68°C	15%	43/57	35%	49%
Azabox(ⁱ Pr)/Cu(OTf) ₂	68°C	20%	53/47	51%	17%
Lap-Box(Ph)/Cu	68°C	68%	88/12	74%	41%
Lap-Box(ⁱ Pr)/Cu	68°C	65%	68/32	29%	25%
Lap-Azabox(ⁱ Pr)/Cu	68°C	81%	87/13	55%	14%

In homogeneous phase the bis(oxazoline)-copper complexes show a slightly higher activity, with yields up to 24%. The diastereoselectivity is modified and the *like* preference of copper triflate is lost, leading to mixtures of *like* and *unlike* products in ratio nearly 50/50. The influence of the ligands in the reaction course was also confirmed by the values of enantioselectivity. In all the cases the enantioselectivity for the major diastereomer is around 50% ee, for *unlike* with Box(Ph) and Azabox(ⁱPr), and for *like* with Box(ⁱPr). The values for the minor diastereomer are more variable, from 17% ee of *like* with Azabox(ⁱPr) to 35% of *unlike* with Box(ⁱPr).

As it happened with the rest of substrates, immobilization leads to an important increase in catalytic activity. Reaction yields reach values in the range of 65-81%, as a

combined effect of ligand and support. This combination also affects to the diastereoselectivity, with the *unlike* products being greatly favored, up to *unlike/like* ratio of 88/12 with Box(Ph). The effect on the enantioselectivity does not follow any trend. In the case of Box(ⁱPr) immobilization has a negative effect (29 vs 35% ee in the *unlike* isomers in heterogeneous and homogeneous phase respectively), almost no effect with Azabox(ⁱPr) (55 vs 51% ee), and a very positive effect with Box(Ph) (74 vs 49% ee). The combination of effects on diastereo- and enantioselectivity changes the *unlike1/unlike2/like1/like2* product distribution from 43.2:14.8:26.7:15.3 in homogeneous phase to 76.6:11.4:8.5:3.5 in heterogeneous phase.

Given the good results obtained, the recovery of the heterogeneous catalysts was studied (Table 19). Two different trends appear. On the one hand, the bis(oxazoline) based catalysts keep their activity in the second run and in the third run there is a drop in the activity (yield) and only minor reduction in selectivities. On the other hand, Lap-Azabox(ⁱPr)/Cu is able to carry out 4 consecutive runs without observing any drop in the yield or selectivities. This result demonstrates that the donor character of the ligand improves both the catalytic activity and the stability against deactivation given the higher chemoselectivity of the process.

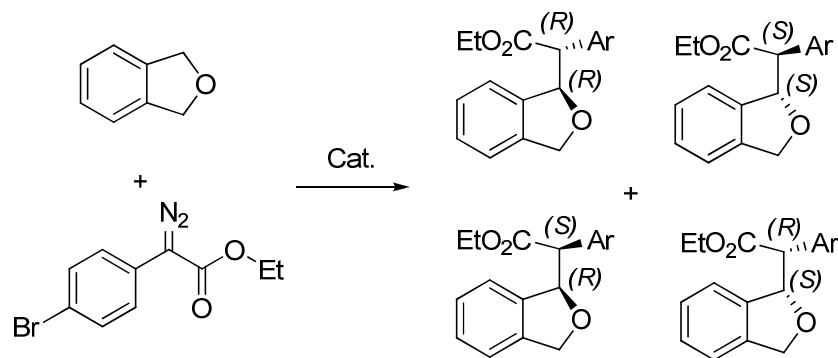
Table 19. Recovery study of the heterogeneous catalysts in the reaction between 1,3-dihydroisobenzofuran and methyl phenyldiazoacetate.

Catalyst	Yield	Unlike/Like	%ee Unlike	%ee Like
Lap-Box(Ph)/Cu	68%	88/12	74%	41%
Lap-Box(Ph)/Cu (Run 2)	73%	84/16	71%	22%
Lap-Box(Ph)/Cu (Run 3)	32%	81/19	61%	12%
Lap-Box(ⁱ Pr)/Cu	65%	68/32	29%	25%
Lap-Box(ⁱ Pr)/Cu (Run 2)	61%	68/32	27%	28%
Lap-Box(ⁱ Pr)/Cu (Run 3)	24%	63/37	n.d.	n.d.
Lap-Azabox(ⁱ Pr)/Cu	81%	87/13	55%	14%
Lap-Azabox(ⁱ Pr)/Cu (Run 2)	80%	87/13	53%	25%
Lap-Azabox(ⁱ Pr)/Cu (Run 3)	71%	85/15	54%	28%
Lap-Azabox(ⁱ Pr)/Cu (Run 4)	79%	85/15	75%	35%

The comparison of these results with the insertion in THF is not straightforward given that most of the reactions with THF have been carried out using the substrate also as a solvent. In homogeneous phase, a test with THF in hexane under reflux led to 20% yield similar to the values obtained with 1,3-dihydroisobenzofuran. The diastereoselectivity is similar for both substrates, with a moderate preference for the *unlike* products, and the enantioselectivity values are slightly better in the THF (around 60% ee with phenyl and isopropyl substituted ligands).

In heterogeneous phase, the yield with 1,3-dihydroisobenzofuran is higher than that obtained with THF, even when used as a solvent, demonstrating the much higher reactivity of the benzylic ether. The values of diastereoselectivity show an improvement with 1,3-dihydroisobenzofuran, for example 60/40 is obtained with Lap-Azabox(ⁱPr)/Cu in the THF reaction whereas 87/13 is obtained with 1,3-dihydroisobenzofuran. On the contrary the values of enantioselectivity are slightly better (around 10% ee higher) for the THF, showing that the aromatic ring has no positive effect.

In an attempt to improve these results, ethyl 4-bromophenyldiazoacetate was used as carbene precursor in the insertion to 1,3-dihydroisobenzofuran (Scheme 22).



Scheme 22. C-H insertion reaction between ethyl 4-bromophenyldiazoacetate and 1,3-dihydroisobenzofuran.

The *p*-bromo substitution in the diazocompound has an important effect on the reactivity with the rhodium catalyst (Table 20), with a noticeable improvement in yield (72%) compared to that obtained in the reaction with methyl phenyldiazoacetate (just 30%). Nevertheless no detectable effect is produced with copper. The effect on diastereoselectivity is not significant, and only a minor improvement for like isomers is observed with rhodium.

The situation is completely different with bis(oxazoline)-copper complexes in homogeneous phase. Yields are noticeably improved, mainly with Azabox(ⁱPr), going from 20% with phenyldiazoacetate to 58% with the *p*-bromodiazocompound. There is an important change in the diastereoselectivity too. An important *unlike* preference, up to 80/20 ratio, is obtained whereas the reaction with phenyldiazoacetate was almost not selective. These values are accompanied by a significant increase in the enantioselectivity for the major products (*unlike*), more than 70% ee for Box(ⁱPr) and 83% ee for Azabox(ⁱPr) (unfortunately the values for the Box(Ph) couldn't be measured due to impurities). Moderate values are obtained for the minor *like* products (up to 42% ee).

Table 20. Results obtained in the reaction between 1,3-dihydroisobenzofuran and ethyl 4-bromophenyldiazoacetate.

Catalyst	Temp.	Yield	Unlike/Like	%ee Unlike	%ee Like
Rh ₂ (AcO) ₄	68°C	72%	35/65	-	-
Cu(OTf) ₂	68°C	14%	29/71	-	-
Lap-Cu	68°C	29%	53/47	-	-
Box(Ph)/Cu(OTf) ₂	68°C	33%	67/33	n.d.	n.d.
Box(ⁱ Pr)/Cu(OTf) ₂	68°C	24%	73/27	71%	32%
Azabox(ⁱ Pr)/Cu(OTf) ₂	68°C	58%	80/20	83%	42%
Lap-Box(Ph)/Cu	68°C	95%	91/9	78%	32%
Lap-Box(ⁱ Pr)/Cu	68°C	47%	77/23	46%	22%
Lap-Azabox(ⁱ Pr)/Cu	68°C	88%	91/9	85%	10%

The results with the heterogeneous catalysts greatly depend on the nature of the chiral ligand. Very high yields are obtained with Azabox(ⁱPr) (88%) and Box(Ph) (a remarkable 95%), but only 47% with Box(ⁱPr). Again immobilization produces a very important enhancement in the yield (chemoselectivity). Diastereoselectivity is also increased with respect to the results in solution, more than 90% of *unlike* products with Box(Ph) and Azabox(ⁱPr), and it is also slightly better than the results obtained with phenyldiazoacetate. These results show again the combined effect of using a solid support and chiral ligands, both on activity and selectivities.

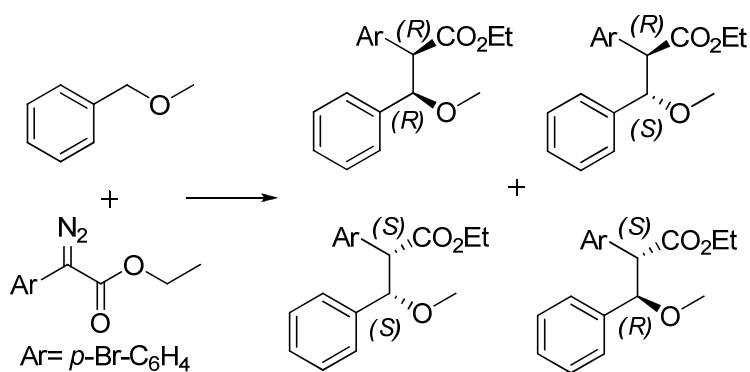
The recovery of the heterogeneous catalysts (Table 21) shows that Lap-Box(Ph)/Cu can catalyze the reaction in four consecutive runs without an important

drop in its activity. After the fourth cycle the catalyst is completely deactivated (the yield drops from 81% to 17%). The enantioselectivity in *unlike* products suffers a slight decrease after the second run and an important drop when the catalyst is deactivated after four runs. On the contrary, the catalyst Lap-Box(ⁱPr)/Cu cannot be efficiently recovered, with drops in yield and/or selectivity already in the second run. Unexpectedly recovery of Lap-Azabox(ⁱPr)/Cu is less efficient than that of Lap-Box(Ph)/Cu, with a drop of the yield in the second run and in enantioselectivity (from 80% ee to 55% ee) in the third one.

Table 21. Recovery study of the heterogeneous catalysts in the reaction between 1,3-dihydroisobenzofuran and ethyl 4-bromophenyldiazoacetate.

Catalyst	Yield	Unlike/Like	%ee Unlike	%ee Like
Lap-Box(Ph)/Cu	95%	91/9	78%	32%
Lap-Box(Ph)/Cu (Run 2)	90%	89/11	80%	13%
Lap-Box(Ph)/Cu (Run 3)	88%	87/13	69%	20%
Lap-Box(Ph)/Cu (Run 4)	81%	86/14	67%	n.d.
Lap-Box(Ph)/Cu (Run 5)	17%	80/20	46%	n.d
Lap-Box(ⁱ Pr)/Cu	47%	77/23	46%	22%
Lap-Box(ⁱ Pr)/Cu (Run 2)	50%	66/34	17%	<1%
Lap-Box(ⁱ Pr)/Cu (Run 3)	25%	65/35	26%	<1%
Lap-Azabox(ⁱ Pr)/Cu	88%	91/9	85%	10%
Lap-Azabox(ⁱ Pr)/Cu (Run 2)	51%	90/10	80%	17%
Lap-Azabox(ⁱ Pr)/Cu (Run 3)	57%	77/23	55%	17%

Benzyl methyl ether was then used in the reaction with ethyl 4-bromophenyldiazoacetate (Scheme 23) to test the effect of the cyclic nature of the ether on the results. The conditions used in this reaction were the same used for 1,3-dihydroisobenzofuran (hexane under reflux, 68°C).



Scheme 23. C-H insertion reaction between benzyl methyl ether and ethyl 4-bromophenyldiazoacetate.

First of all, the non-chiral catalysts were tested in the reaction as in all the previous substrates (Table 22). With rhodium acetate 90% yield was obtained with only 1.5 equivalents of ether, whereas just a 17% yield was reached with Lap-Cu under the same conditions and the increase in the excess of substrate only improved this value up to 24%. As in other cases, copper triflate showed very poor activity. *Unlike* diastereomers are obtained with moderate selectivity and surprisingly the use of an excess of substrate reduces the diastereoselectivity obtained with Lap-Cu, from 77/23 to 61/39.

Table 22. Results obtained in the reaction between benzyl methyl ether and ethyl 4-bromophenyldiazoacetate.

Catalyst	Eq. BME	Yield	Unlike/Like	%ee Unlike	%ee Like
Rh ₂ (AcO) ₄	1,5	90%	57/43	-	-
Cu(OTf) ₂	1,5	>1%	69/31	-	-
Cu(OTf) ₂	8	4%	70/30	-	-
Lap-Cu	1,5	17%	77/23	-	-
Lap-Cu	8	24%	61/39	-	-
Box(Ph)/Cu(OTf) ₂	8	22%	60/40	26%	6%
Box(ⁱ Pr)/Cu(OTf) ₂	8	2%	48/52	n.d.	n.d.
Lap-Box(Ph)/Cu	8	87%	68/32	22%	20%
Lap-Box(ⁱ Pr)/Cu	8	31%	68/32	12%	4%

In homogeneous phase, the effect of the chiral ligand depends on its nature. With Box(Ph) yield is improved up to 22% whereas with Box(ⁱPr) the reaction didn't

take place. The enantioselectivity was low, 26% ee. for the *unlike* products and a poor 6% ee for the *like* ones. As in previous substrates, immobilization produces an important improvement in activity. The reaction using Lap-Box(Ph)/Cu achieved 87% yield, 4 times the yield of the homogeneous reaction and analogous to that obtained with rhodium acetate. Lap-Box(ⁱPr)/Cu also improves the result from the homogeneous reaction leading to 31% yield. The diastereoselectivity values are similar to those obtained with the rest of catalysts and the enantioselectivity remains low, up to 22% ee with Lap-Box(Ph)/Cu.

Given these results, the recoverability study was only done for Lap-Box(Ph)/Cu (Table 23). The performance of the catalyst remains quite stable for three runs, although with some increases and decreases difficult to explain.

Table 23. Recoverability study of the heterogeneous catalyst in the reaction between benzyl methyl ether and ethyl 4-bromophenyldiazoacetate.

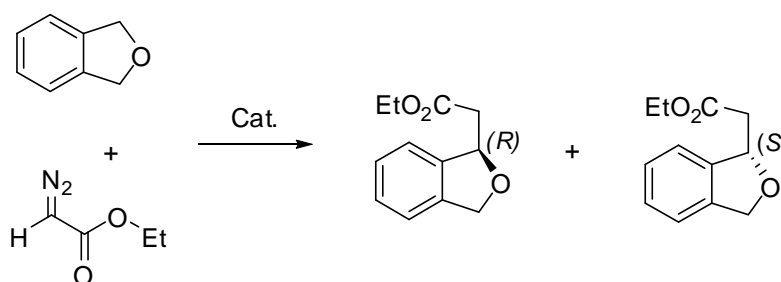
Catalyst	Yield	Unlike/Like	%ee Unlike	%ee Like
Lap-Box(Ph)/Cu	87%	68/32	22%	20%
Lap-Box(Ph)/Cu (Run 2)	53%	68/32	28%	5%
Lap-Box(Ph)/Cu (Run 3)	77%	70/30	n.d.	n.d.

The diastereoselectivity values are completely different from those obtained by Davies and coworkers in the reaction of the structurally related benzyl *tert*-butyldimethylsilyl ether using Rh₂(S-DOSP)₄ as catalyst.⁶⁶ In that case the *like* products are the major ones, whereas with benzyl methyl ether the major products have *unlike* configuration. This change in the diastereoselectivity could be explained by the larger size of the silyl group (including a *tert*-butyl) with respect to methyl. Another analogous substrate described by Davies and coworkers is N-Boc-N-Benzyl-N-methylamine,¹⁸ in which the reaction only took place in the methyl group. In contrast with benzyl methyl ether no insertion is observed in the methyl group even with rhodium acetate. The different activating role of N-Boc and oxygen and/or the difference in steric hindrance around to the benzylic position may account for this difference in reactivity.

The comparison between the results with 1,3-dihydroisobenzofuran and benzyl methyl ether shows that the cyclic substrate is by far much more reactive, irrespective from the type of catalyst. The higher chemoselectivity also allows a better recovery of the heterogeneous catalysts in the case of the cyclic ether. Moreover the

diastereoselectivity is also much better with the cyclic compound, up to 91/9 vs 68/32 with benzyl methyl ether, in all cases being the major products the *unlike* isomers. However among all the results, the largest differences are observed for enantioselectivity, as the *unlike* isomers of 1,3-dihydroisobenzofuran are obtained with up to 80% ee whereas with benzyl methyl ether 28% ee is obtained at most. Thus the reaction is by far much more efficient in the case of the cyclic substrate.

A most difficult challenge would be the enantioselective insertion reaction using ethyl diazoacetate as carbene precursor, given the presence of only an electron-withdrawing group. This kind of carbenes are much reactive, difficult to control and likely to dimerize or oligomerize. In view of the good results obtained with 1,3-dihydroisobenzofuran as substrate, the insertion using diazoacetate was also tested (Scheme 24).



Scheme 24. C-H insertion reaction between the ethyl diazoacetate and 1,3-dihydroisobenzofuran.

The results are collected in Table 24. As expected copper triflate only promoted the carbene coupling to diethyl fumarate and maleate. On the contrary, the heterogeneous catalyst Lap-Cu led to 31% yield, showing again the positive effect of immobilization..

In homogeneous phase the use of Box(Ph) allowed the reaction to take place but only with 10% yield. However a low but significant 24% ee was obtained as a promising starting result. As in previous reactions, the immobilized catalyst, Lap-Box(Ph)/Cu, showed an increased activity, up to 32% yield, with similar enantioselectivity (19%). Reaction temperature was decreased in an attempt to improve the enantioselectivity. In fact higher enantioselectivity was obtained, 30% ee at 50°C, and a remarkable 64% ee at room temperature. Unfortunately yield was dramatically reduced to values around 10%.

Table 24. Results obtained in the reaction between 1,3-dihydroisobenzofuran and ethyl diazoacetate.

Catalyst	Temp.	Yield	%ee
Cu(OTf) ₂	68°C	<1%	-
Lap-Cu	68°C	31%	-
Box(Ph)/Cu(OTf) ₂	68°C	10%	24%
Lap-Box(Ph)/Cu	20°C	13%	64%
Lap-Box(Ph)/Cu (Rec 1)	20°C	6%	39%
Lap-Box(Ph)/Cu	50°C	9%	30%
Lap-Box(Ph)/Cu	68°C	32%	19%

Although with very modest results, this is the first time that the C-H insertion is achieved in an enantioselective way using ethyl diazoacetate as carbene precursor, and further improvements can be expected by using different chiral ligands that favor the chemoselectivity of the reaction.

3. CONCLUSIONS

- The use of chiral anions with bis(oxazoline)-copper complexes produces an important enhancement of the enantioselectivity of the C-H insertion reaction in THF. The existence of this effect depends on the nature of both the anion and the chiral ligand, and it is not due to the chiral nature of the anion, but to other properties such as size and/or aromatic nature (π -stacking).
- The immobilized bis(oxazoline)-copper complexes are able to catalyze the insertion reaction in secondary and tertiary benzylic C-H bonds. The better reactivity with tertiary C-H contrast with the results obtained with rhodium, and makes the heterogeneous copper catalysts to be competitive with that kind of substrates. The presence of an electron-donating group in *para* position of the substrate, as well as the use of p-bromophenyldiazoacetate, improves the results, allowing the reaction to proceed in diluted conditions.
- Very good results have been achieved with the copper catalysts in the reaction between 1,3-dihydroisobenzofuran and ethyl 4-bromophenyldiazoacetate, with yields around 90%, more than 90% of *unlike* isomers and up to 85% ee in the *unlike* products. The high chemoselectivity of this process also allows an efficient recovery of the catalyst.
- The results with benzyl methyl ether are not so good, demonstrating that when the C-H bond belongs to a cyclic structure the reactivity is increased and selectivities are better.
- The reaction between 1,3-dihydroisobenzofuran and ethyl diazoacetate leads to modest but significant results using heterogeneous copper catalysts, being the first example of enantioselective C-H insertion using ethyl diazoacetate as carbene precursor.

4. REFERENCES

1. a) Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861; b) Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704.
2. a) Arndsten, B. A.; Bergman, R. G.; Mobley, T. A.; Peterson, T. H. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 154; b) Arndsten, B. A.; Bergman, R. G. *Science* **1995**, *270*, 1970; c) Waltz, K. M.; Hartwig, J. F. *Science* **1997**, *277*, 211.
3. a) Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 98; b) Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 158; c) Schrock, R. R. *Top Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 1.
4. a) Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 580; b) Dötz, K. H.; Fischer, H.; Hofmann, P.; Kreissel, F. R.; Schubert, U.; Weiss, K. *Transition Metal Carbene Complexes*, Ed. Verlag Chemie, Weinheim, 1983.
5. Maas, G. *Top. Curr. Chem.* **1987**, *137*, 76.
6. a) Padwa, A.; Austin, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1797; b) Davies, H. M. L. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *9*, 2459.
7. a) Timmons, D. J.; Doyle, M. P. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *47*, 617; b) Doyle, M. P.; Ren, T. *Prog. Inorg. Chem.* **2001**, *49*, 113.
8. a) McCarthy, N.; McKervey, M. A.; Ye, T.; McCann, M.; Murphy, E.; Doyle, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5983; b) Pirrung, M. C.; Zhang, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5987.
9. Estevan, F.; Herbst, K.; Lahuerta, P.; Barberis, M.; Perez-Prieto, J. *Organometallics* **2001**, *20*, 950.
10. a) Doyle, M. P. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919; b) Padwa, A.; Krumpe, K. E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5385; c) Ye, T.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091.
11. a) Anada, M.; Mita, O.; Watanabe, H.; Kitagaki, S.; Hashimoto, S. *Synlett* **1999**, *9*, 1775; b) Doyle, M. P.; Hu, W. *Chirality*, **2002**, *14*, 169.
12. Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A. J.; Teyssié, P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 688.
13. Davies, H. M. L.; Hodges, L. M.; Matasi, J. J.; Hansen, T.; Stafford, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4417.
14. Davies, H. M. L.; Hodges, L. M.; Matasi, J. J.; Hansen, T.; Stafford, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4417.
15. Davies, H. M. L.; Hansen, T.; Churchill, M. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3063.
16. Davies, H. M. L.; Yang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1133.

17. a) Davies, H. M. L.; Hansen, T.; Hoper, D. W.; Panaro, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6509; b) Davies, H. M. L.; Venkaratamani, C.; Hansen, T.; Hoper, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6462.
18. Davies, H. M. L.; Venkataramani, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *42*, 2197.
19. a) Davies, H. M. L.; Ren, P.; Jin, Q. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3587; b) Davies, H. M. L.; Nikolai, J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4176.
20. Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. G.; Hansen, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 383.
21. Davies, H. M. L.; Ren, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2070.
22. Davies, H. M. L.; Jin, Q.; Ren, P.; Kovalevsky, A. Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4165.
23. Davies, H. M. L.; Jin, Q. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 941.
24. Nadeau, E.; Li, Z.; Morton, D.; Davies, H. M. L. *Synlett* **2009**, *19*, 151.
25. Nadeau, E.; Ventura, D. L.; Brekan, J. A.; Davies, H. M. L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1927.
26. Davies, H. M. L.; Coleman, M. G.; Ventura, D. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4971.
27. a) Ventura, D. L.; Li, Z.; Coleman, M. G.; Davies, H. M. L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3052; b) Nadeau, E.; Ventura, D. L.; Brekan, J. A.; Davies, H. M. L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1927.
28. McMills, M. C.; Humes, R. J.; Pavlyuk, O.M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 849.
29. Thu, H.-Y.; Tong, G. S.-M.; Huang, J.-S.; Chan, S. L.-F.; Deng, Q.-H.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9747.
30. a) Trindade, A. F.; Coelho, J. A. S.; Afonso, C. A. M.; Veiros, L. F.; Gois, P. M. P. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 370; b) Candeias, N. R.; Afonso, C. A. M.; Gois, P. M. P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3357.
31. Bergbreiter, D. E.; Morvant, M.; Chen, B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2731.
32. Doyle, M. P.; Eismont, M. Y.; Bergbreiter, D. E.; Gray, H. N. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6103.
33. Doyle, M. P.; Yan, M.; Gau, H. M.; Blossey, E.C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 561.
34. Davies, H. M. L.; Walji, A. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 479.
35. Davies, H. M. L.; Walji, A. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2941.
36. Biffis, A.; Zecca, M.; Basato, M. *Green Chem.* **2003**, *5*, 170.
37. Biffis, A.; Braga, M.; Cadamuro, S.; Tubaro, C.; Basato, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1841.
38. Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617*, 110.
39. Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Perez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 896.

40. a) Caballero, A.; Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1446; b) Caballero, A.; Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2003**, *22*, 4145.
41. Morilla, M. E.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2004**, *23*, 293.
42. Reger, D. L.; Collins, J. E.; Rheingold, A. L.; Liabe-Sands, L. M. *Organometallics* **1996**, *15*, 2029.
43. Rodríguez, P.; Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 557.
44. Rodríguez, P.; Álvarez, E.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2007**, *26*, 6661.
45. a) Lim, H-J.; Sulikowski, G. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2326; b) Doyle, M. P.; Kalinin, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1371; c) Doyle, M. P.; Hu, W. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8839; d) Doyle, M. P.; Phillips, I. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3155; e) Flynn, C. J.; Elcoate, C.J.; Lawrence, S. E.; Maguire, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1184; f) Slattery, C. N.; Maguire, A. R. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 667.
46. Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 624.
47. Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 360.
48. Fraile, J. M.; García, J. I.; Herrerías, C. I.; Mayoral, J. A.; Pires, E. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 695.
49. Fraile, J. M.; García, J. I.; Herrerías, C. I.; Mayoral, J. A.; Harmer, M. A. *J. Catal.* **2004**, *221*, 532.
50. Fraile, J. M.; García, J. I.; Herrerías, C. I.; Mayoral, J. A.; Pires, E.; Salvatella, L. *Catal. Today* **2009**, *140*, 44.
51. Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; Roldán, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 731.
52. Fraile, J. M.; López-Ram-de-Viu, P.; Mayoral, J. A.; Roldán, M.; Santafé-Valero, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6075.
53. Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379.
54. Urbano, J.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2005**, *24*, 1528.
55. Frutos, M. R.; Belderrain, T. R.; de Frémont, P.; Scott, N. M.; Nolan, S. P.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5284.
56. Frutos, M. R.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Nolan, S. P.; Kaur, H.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10846.

57. Fructos, M. R.; de Frémont, P.; Nolan, S. P.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2006**, *25*, 2237.
58. Rivilla, I.; Gómez-Emeterio, P.; Fructos, M. R.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2011**, *30*, 2855.
59. Asensio, G.; Etienne, M.; Pérez, P. J. et al *Science* **2011**, *332*, 835.
60. Suematsu, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14218.
61. a) Li, Y.; Huang, J.-S.; Zhou, Z.-Y.; Che, C.-M.; You, X.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13185; b) Mbuvi, H. M.; Woo, K. L. *Organometallics* **2008**, *27*, 637.
62. Cai, Y.; Zhu, S.-F.; Wang, G.-P.; Zhou, Q.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2939.
63. Carter, C.; Fletcher, S.; Nelson, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 1995.
64. Treskow, M.; Neudorfl, J.; Giernoth, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3693.
65. Fernández, A. I.; Fraile, J. M.; García, J. I.; Herrerías, C. I.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. *Catal. Commun.* **2001**, *2*, 165.
66. Davies, H. M. L.; Hedley, S. J.; Bohall, B. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10737.